

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Oftalmología y Otorrinolaringología



TESIS DOCTORAL

**Validez del estudio de la coroides mediante tomografía de
coherencia óptica de alta penetrancia en el diagnóstico de la
coroidopatía central serosa**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Javier Orduña Azcona

Directores

Pablo Gili Manzanaro
José María Martínez de la Casa
Alfonso Arias Puente

Madrid, 2018

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGÍA Y OTORRINOLARINGOLOGÍA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA VISIÓN



TESIS DOCTORAL

**Validez del estudio de la coroides mediante tomografía de
coherencia óptica de alta penetrancia en el diagnóstico de la
coroidopatía central serosa**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Javier Orduña Azcona

Directores

Pablo Gili Manzanaro

José María Martínez de la Casa

Alfonso Arias Puente

Madrid, 2017

Dr. Pablo Gili Manzanaro, Profesor Adjunto de la Facultad de Ciencias Biomédicas (Departamento de Farmacia, Biotecnología y Óptica y Optometría) de la Universidad Europea de Madrid, como director de la presente Tesis titulada: *“Validez del estudio de la coroides mediante tomografía de coherencia óptica de alta penetrancia en el diagnóstico de la corioidopatía central serosa”*, certifica que este trabajo de investigación ha sido realizado en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón, contando con la aprobación del comité ético del centro.

CERTIFICA QUE:

El planteamiento, la metodología, la selección y exploración de los pacientes, así como en la redacción final ha sido realizado con gran rigor científico. El estudio ha contando en todo momento con mi supervisión y con el apoyo de expertos en estadística y búsquedas bibliográficas.

El objetivo principal fue evaluar la validez diagnóstica de la medición del grosor coroideo mediante la OCT de alta penetrancia para diferenciar la CCS de otras entidades con desprendimientos seroso. Partiendo de unos objetivos claramente expresados, con unos criterios de inclusión y exclusión bien definidos, se estudiaron 159 ojos de 97 pacientes: 38 con CCS, 24 con diagnóstico diferencial y 35 controles sanos. La medición del grosor coroideo con OCT de alta penetrancia muestra valores mayores en la CCS, permitiendo diferenciar de otros desprendimientos serosos con una buena sensibilidad y especificidad.

En conclusión, la tesis doctoral presentada reúne todos los requisitos necesarios para su defensa y cuenta con mi aprobación para optar al grado de doctor.

Madrid, a 15 de febrero de 2017

Fdo: Pablo Gili Manzanaro



Dr. José María Martínez de la Casa, Profesor Titular de la Universidad Complutense de Madrid, como director de la presente Tesis titulada: *“Validez del estudio de la coroides mediante tomografía de coherencia óptica de alta penetrancia en el diagnóstico de la coroidopatía central serosa”*, certifica que este trabajo de investigación ha sido realizado en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón, contando con la aprobación del comité ético del centro.

CERTIFICA QUE:

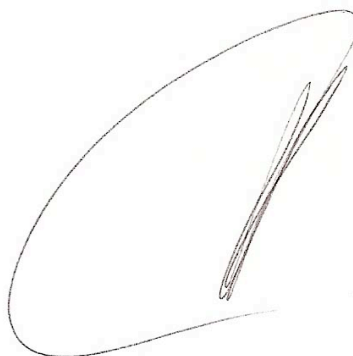
El planteamiento, la metodología, la selección y exploración de los pacientes, así como en la redacción final ha sido realizado con gran rigor científico. El estudio ha contando en todo momento con mi supervisión y con el apoyo de expertos en estadística y búsquedas bibliográficas.

El objetivo principal fue evaluar la validez diagnóstica de la medición del grosor corioideo mediante la OCT de alta penetrancia para diferenciar la CCS de otras entidades con desprendimientos seroso. Partiendo de unos objetivos claramente expresados, con unos criterios de inclusión y exclusión bien definidos, se estudiaron 159 ojos de 97 pacientes: 38 con CCS, 24 con diagnóstico diferencial y 35 controles sanos. La medición del grosor corioideo con OCT de alta penetrancia muestra valores mayores en la CCS, permitiendo diferenciar de otros desprendimientos serosos con una buena sensibilidad y especificidad.

En conclusión, la tesis doctoral presentada reúne todos los requisitos necesarios para su defensa y cuenta con mi aprobación para optar al grado de doctor.

Madrid, a 15 de febrero de 2017

Fdo: José M Martínez de la Casa

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized 'J' followed by a series of loops and a final vertical stroke.

D. Alfonso Arias Puente, Profesor Titular de Oftalmología de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Rey Juan Carlos, como director de la Tesis titulada: *“Validez del estudio de la coroides mediante tomografía de coherencia óptica de alta penetrancia en el diagnóstico de la coroidopatía central serosa”*

CERTIFICA QUE:

Este trabajo de investigación ha sido realizado en su totalidad en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón, contando con la aprobación del Comité Ético del centro.

El planteamiento, los objetivos, la hipótesis de trabajo, la metodología, la selección y exploración de los pacientes, así como en la redacción final ha sido realizado con gran rigor científico. El estudio se ha realizado bajo mi supervisión y ha contado con el apoyo de expertos en estadística y búsquedas bibliográficas.

El objetivo principal fue evaluar la validez diagnóstica de la medición del grosor coroideo mediante la tomografía de coherencia óptica (OCT) de alta penetrancia para diferenciar la coroidopatía central serosa (CCS) de otras entidades con desprendimiento seroso. Partiendo de unos objetivos claramente expresados, con unos criterios de inclusión y exclusión bien definidos, se estudiaron una muestra suficiente de ojos de pacientes con diagnóstico de CCS, de ojos con diagnóstico diferencial y de ojos de paciente sanos como control. La medición del grosor coroideo con OCT de alta penetrancia muestra valores que permiten diferenciar la CCS de otros desprendimientos serosos con una buena sensibilidad y especificidad.

En conclusión, el trabajo de tesis doctoral presentada reúne todos los requisitos necesarios para su defensa y cuenta con mi aprobación para optar al grado de doctor.

Madrid, a 15 de febrero de 2017

Fdo. Prof. Dr. Alfonso Arias Puente

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Arias Puente', with a long, sweeping horizontal stroke extending to the left.

AGRADECIMIENTOS

A mis directores, Dr.Arias y Dr.Martínez de la Casa, por su ayuda y consejos sin los cuales no hubiera sido posible realizar este trabajo.

A l' Eulàlia, per la teva ajuda sempre de la manera més professional i divertida. Espero poder dir que m'emperto també una amiga.

A Elia, por tu paciencia y dedicación con la estadística de esta tesis.

A todos los miembros del servicio de oftalmología del Hospital Fundación Alcorcón e Infanta Cristina de Parla, por su ayuda y disposición durante todo el proceso de elaboración de este trabajo. Estoy orgulloso de formar parte de un equipo compuesto por tan excelentes profesionales y de gran calidad humana.

A mis jefes de servicio, Dra.Martín, Dr.Lázaro y Dr.Arias por haberme dado la oportunidad y confianza de desarrollar esta bonita profesión.

A mis amigos, aquellos más recientes y otros que lo seguí siendo después de 28 años; eso es un regalo que sé que lo mantendremos para siempre.

A Carlos, hemos recorrido muchos caminos juntos pero estoy orgulloso que estos últimos los hayas marcado tú, con brillantez, excelencia y humildad. Por todos los que nos quedan por recorrer.

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, única, divertida y leal. A mi hermana, por tu valentía y cariño al habernos abierto primero todas las puertas. A mi padre, por enseñarme a afrontar la vida con optimismo y tesón. Y en especial, a mi madre. Tú eres la razón de esta tesis. Desde que vi hace más de 20 años como llevaste a cabo la tuya supe, aunque nunca lo dije, que quería seguir tus pasos. Gracias por inculcarme los valores del esfuerzo, la superación, la paciencia, la cultura y el amor, entre otros muchos. Siempre has sido el espejo en el que me he mirado y tus consejos han influido en cada una de mis decisiones. Espero llegar a ser un día un digno báculo de tu vejez.

A Pablo, desde el primer día me transmitiste tu pasión y conocimientos por la oftalmología y la investigación. La forma que ejerces la medicina y la enseñanza hace que seas el referente que seguimos. Pronto me di cuenta que esa pasión la empleas, siempre con una sonrisa, en todas las facetas de tu vida, incluyendo por supuesto tu maravillosa familia y amigos, entre los que espero me consideres. Esta tesis es solo una pequeña parte de lo que tengo que agradecerte. Probablemente no sería la persona que soy hoy si no hubiera tenido la suerte de llegarte a conocer. GRACIAS.

ABREVIATURAS

Abreviaturas

AF: Autofluorescencia de fondo de ojo.

AFG: Angiografía fluoresceínica.

AUC: Área bajo la curva ROC.

AV: Agudeza visual.

CCI: Coeficiente de correlación intraclase.

CCS: Coroidopatía central serosa.

CFH: Factor de complemento H.

DE: Desviación estándar.

DEP: Desprendimiento del epitelio pigmentario.

DNS: Desprendimiento neurosensorial.

DRPE: Epiteliopatía pigmentaria retiniana difusa.

EDI: “Enhanced Depth Imaging”.

EPR: Epitelio pigmentario de la retina.

HR: Hazard ratio.

IC: Intervalo de confianza.

ICG: Angiografía con verde de indocianina.

IMC: Índice de masa corporal.

LogMAR: Logaritmo del mínimo ángulo resoluble.

LSR: Líquido subretiniano.

MAVC: Mejor agudeza visual corregida.

NIR-AF: Autofluorescencia de fondo de ojo con longitud de onda cercana al infrarrojo.

NVC: Neovascularización coroidea.

OCT: Tomografía de coherencia óptica.

ABREVIATURAS

OR: Odds Ratio.

PDGF: Factor de crecimiento derivado de plaquetas.

ROC: Característica operativa del receptor.

SAOS: Síndrome de la apnea obstructiva del sueño.

SD-OCT: Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral.

SLO: Oftalmoscopia por láser de barrido.

SNP: Polimorfismo de nucleótido simple.

SS: "Swept-Source".

SW-AF: Autofluorescencia con longitud de onda corta.

TFD: Terapia fotodinámica.

VEGF: Factor de crecimiento vascular endotelial.

ÍNDICE

Índice

1 RESUMEN	27
2 INTRODUCCIÓN	37
2.1 Recuerdo histórico	37
2.2 Definición.....	37
2.3 Epidemiología	37
2.4 Factores de riesgo y asociaciones	39
2.4.1 Genética.....	39
2.4.2 Enfermedades cardiovasculares	40
2.4.3 Actividad simpática-parasimpática	40
2.4.4 Corticoides.....	41
2.4.5 Trasplante de órganos	43
2.4.6 Cambios endocrinos	43
2.4.7 Psicopatología.....	44
2.4.8 Fármacos (no esteroideos)	45
2.4.9 Enfermedades gastroesofágicas	46
2.4.10 Trastornos del sueño	46
2.4.11 Citoquinas.....	47
2.4.12 Otros factores.....	47
2.5 Formas clínicas y clasificación.....	48
2.5.1 Sintomatología.....	48
2.5.2 Clasificación	48
2.5.3 Factores pronósticos	50
2.6 Diagnóstico diferencial.....	50
2.7 Técnicas de diagnóstico	57
2.7.1 Fondo de ojo	57
2.7.2 OCT	59
2.7.3 Autofluorescencia de fondo de ojo	68
2.7.4 Angiografía fluoresceínica	72
2.7.5 Angiografía con verde de indocianina	75
2.8 Tratamiento	76
2.8.1 Observación y eliminación de factores de riesgo	77
2.8.2 Fotocoagulación láser.....	78
2.8.3 Terapia fotodinámica.....	79
2.8.4 Láser diodo micropulso	80
2.8.5 Terapia transpupilar	81
2.8.6 Anti-VEGF.....	81
2.8.7 Medicación oral	81
3 JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.....	85
3.1 Justificación	85
3.2 Hipótesis	86
3.3 Objetivos	86
3.3.1 Objetivo principal	86
3.3.2 Objetivos secundarios	86
4 MATERIAL Y MÉTODOS.....	89
4.1 Diseño.....	89
4.2 Estrategia de búsqueda bibliográfica	89
4.3 Periodo de estudio	90

4.4	Población de estudio	90
4.5	Criterios de inclusión	91
4.5.1	Coroidopatía central serosa	91
4.5.2	Diagnóstico diferencial	91
4.5.3	Controles sanos	91
4.6	Criterios de exclusión	91
4.7	Recurrencias	91
4.8	Muestra	93
4.8.1	Tamaño muestral.....	93
4.8.2	Tipo de muestreo	93
4.8.3	Fases del estudio	93
4.9	Examen oftalmológico.....	95
4.9.1	Historia clínica	95
4.9.2	Variables sociodemográficas	96
4.9.3	Evaluación general.....	96
4.10	Exploración de fondo de ojo	99
4.10.1	Estudio con fotografías a color	101
4.10.2	Estudio con filtro verde	102
4.10.3	Estudio con autofluorescencia	102
4.10.4	Estudio con angiografía fluoresceínica	103
4.10.5	Estudio con angiografía con verde de indocianina.....	104
4.11	Exploración con tomografía de coherencia óptica.....	105
4.11.1	Retina y epitelio pigmentario de la retina	107
4.11.2	Coroides.....	110
4.12	Consideraciones éticas	112
4.13	Análisis estadístico	112
4.13.1	Estudio de validez diagnóstica.....	114
4.13.2	Estudio de concordancia	114
5	RESULTADOS	117
5.1	Descriptivo de la muestra.....	117
5.2	Características sociodemográficas	118
5.2.1	Sexo	118
5.2.2	Edad	120
5.2.3	Lateralidad.....	122
5.3	Epidemiología	123
5.3.1	Motivo de consulta.....	123
5.3.2	Tiempo de evolución	124
5.3.3	Antecedentes personales sistémicos.....	125
5.3.4	Antecedentes personales oculares.....	126
5.3.5	Tratamientos previos.....	126
5.3.6	Tabaco y alcohol	127
5.3.7	Drogas.....	128
5.3.8	Estrés	129
5.4	Evaluación general	130
5.4.1	Agudeza visual	130
5.4.2	Error refractivo	133
5.4.3	Presión intraocular	136
5.5	Retinografía a color	136
5.5.1	Características en la prueba inicial	136
5.5.2	Características en la prueba final.	137
5.5.3	Cambios entre la prueba inicial y la final.....	138

5.6	Retinografía filtro verde	142
5.6.1	Características en la prueba inicial	142
5.6.2	Características en la prueba final	143
5.6.3	Cambios entre la prueba inicial y la final	143
5.7	Autofluorescencia	146
5.7.1	Características de la autofluorescencia inicial	146
5.7.2	Características de la autofluorescencia final	147
5.7.3	Cambios en la autofluorescencia inicial y final	147
5.8	Angiografía fluoresceínica	151
5.9	Angiografía con verde de indocianina	153
5.10	OCT	154
5.10.1	Características de la OCT inicial	154
5.10.2	Cambios entre la OCT inicial y la final	155
5.10.3	Grosor coroideo	159
5.10.4	Grosor macular	173
5.10.5	Desaparición del LSR	174
5.10.6	Comparativas de la evolución en el tiempo	175
5.10.7	Factores pronósticos	178
5.11	Concordancia entre pruebas de imagen	180
5.12	Validez y concordancia diagnóstica	185
5.12.1	Validez	185
5.12.2	Concordancia	189
6	DISCUSIÓN	193
6.1	Características sociodemográficas	194
6.1.1	Frecuencia y sexo	194
6.1.2	Edad	194
6.1.3	Lateralidad	195
6.1.4	Recurrencias	195
6.2	Epidemiología	196
6.2.1	Motivo de consulta	196
6.2.2	Tiempo de evolución/duración de los síntomas	196
6.2.3	Antecedentes familiares	197
6.2.4	Antecedentes personales sistémicos	197
6.2.5	Tratamientos previos	200
6.3	Evaluación general	201
6.3.1	Agudeza visual	201
6.3.2	Error refractivo	202
6.4	Diagnóstico diferencial	203
6.5	Fondo de ojo	203
6.5.1	Retinografía a color	203
6.5.2	Retinografía con filtro verde	206
6.5.3	Autofluorescencia	207
6.5.4	Angiografía fluoresceínica	209
6.5.5	Angiografía con verde de indocianina	211
6.6	OCT	212
6.6.1	EPR	212
6.6.2	Punto de fuga	212
6.6.3	DNS y capas retinianas	213
6.6.4	Coroides	214
6.6.5	Cambio grosor en el tiempo	219
6.6.6	Grosor macular	220

ÍNDICE

6.6.7	Validez diagnóstica	221
6.6.8	Concordancia diagnóstica	222
6.6.9	Factores pronósticos	223
6.7	Aportaciones	223
6.8	Limitaciones del estudio	224
7	CONCLUSIONES	227
8	BIBLIOGRAFÍA	231
9	ANEXOS	251
9.1	Aprobación Comité Ético de Investigación Clínica HUFA	251
9.2	Publicaciones y presentaciones a congresos	252
9.3	Figuras	253
9.4	Tablas	254
9.5	Gráficos	257

RESUMEN

1 **RESUMEN**

Introducción: La coroidopatía central serosa (CCS) es una enfermedad caracterizada por un desprendimiento de la retina sensorial macular producido por una fuga de líquido al espacio subretiniano a través del epitelio pigmentario de la retina que en la mayoría de casos agudos se resuelve espontáneamente. Aunque generalmente afecta a varones sanos de edades medias, también puede ocurrir en otras edades y ser diagnosticada erróneamente como otras patologías con desprendimientos serosos maculares susceptibles de recibir tratamiento temprano. Nuevas modalidades de tomografía de coherencia óptica (OCT) como el “Enhanced Depth Imaging” (EDI-OCT) o el “Swept-Source” (SS-OCT) han permitido el estudio de la coroides gracias a una mayor definición y penetrancia en los tejidos. Desde nuestro conocimiento, este es el primer estudio que evalúa la capacidad diagnóstica de la medición del grosor coroideo para diferenciar la CCS de patologías de diagnóstico diferencial (DD).

Justificación, hipótesis y objetivos: La OCT es una técnica sencilla, rápida e inocua que ha ido desplazando en el diagnóstico y seguimiento de muchas enfermedades maculares a otras pruebas invasivas como la angiografía fluoresceínica.

La hipótesis de este trabajo es que la OCT de alta penetrancia es un método diagnóstico sencillo y eficaz que permite diferenciar la CCS de otras patologías de DD.

El objetivo es evaluar la validez diagnóstica de la medición del grosor coroideo mediante la OCT de alta penetrancia para diferenciar la CCS de otras entidades de DD.

Material y métodos: Estudio transversal comparativo constituido por tres grupos: CCS de menos de 1 mes de evolución y con confirmación de punto de fuga angiográfico, entidades de DD con líquido subretiniano macular que planteen dudas diagnósticas y

RESUMEN

controles sanos. Los pacientes fueron seleccionados de forma consecutiva. El seguimiento en el grupo CCS se realizó de forma prospectiva durante 1 año.

Los pacientes de los 3 grupos diagnósticos debían tener un error refractivo en equivalente esférico entre -3 y +3 dioptría, no presentar otra enfermedad ocular que pudiera comprometer la agudeza visual (AV), no haber recibido tratamiento intraocular o cirugía previa y no presentar opacidad de medios que impidiera la toma de imágenes de fondo de ojo con buena calidad. Se realizó en una primera visita a los pacientes con patología OCT, retinografía a color y con filtro verde, autofluorescencia, angiografía fluoresceínica y con verde de indocianina. Además, el grupo CCS fue seguido en los intervalos: 1, 3, 6 y 12 meses. La medición del grosor coroideo fue realizada empleando el protocolo de alta resolución de 9 mm con OCT-SD y midiendo de forma manual y enmascarada por 2 observadores desde el borde externo del EPR a nivel subfoveolar hasta la interfase esclero-coroidea. Evaluamos el área bajo la curva ROC (AUC), la sensibilidad, la especificidad y el coeficiente de correlación intraclase (CCI).

Resultados: Estudiamos 159 ojos de 97 pacientes: 38 con CCS, 24 con DD y 35 controles sanos. En el grupo de DD se incluyeron diferentes etiologías: 5 DMAE exudativas, 5 distrofias maculares, 4 polipoideas, 2 foveas papilares, 1 escleritis posterior y 7 desprendimientos serosos de otras causas. La muestra incluye un total de 64 hombres (66%) y 33 mujeres (34%). La edad media de todos los pacientes incluidos en el estudio fue de $45 \pm 15,75$ años.

El grosor coroideo fue mayor en el grupo CCS que en el grupo DD y en los controles tanto para los ojos afectados ($465 \pm 115 \mu$ vs $347 \pm 111 \mu$ vs $317 \pm 72 \mu$) como en sus adelfos ($363 \pm 113 \mu$ vs $292 \pm 94 \mu$ vs $317 \pm 72 \mu$) con diferencias significativas entre los 3 grupos.

El grosor coroideo disminuyó en los ojos con CCS durante el primer año desde el episodio agudo ($p < 0,001$), con un grosor coroideo a los 12 meses de $407,44 \pm 18$ micras. En el 50% de los pacientes el líquido subretiniano (LSR) había desaparecido a los 3 meses.

Obtuvimos a partir de la curva ROC un área bajo la curva (AUC) de 0,784 (IC95%: 0,67-0,897) con una sensibilidad del 77,5% (IC95%: 62,5-87,7%) y una especificidad 75% (IC95%: 56,6-87,3%) para grosores coroideos mayores a 390 micras. Por grupos de edad, obtuvimos para menores de 50 años y grosores coroides mayores a 390 micras una AUC de 0,864 (IC95% 0,73-0,998) con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 75%; para mayores de 50 años y un grosor mayor de 400 micras el AUC fue de 0,618 (IC95% 0,405-0,831), con una sensibilidad del 45% y una especificidad del 80%. El CCI para la medición del grosor coroideo interobservador fue de 0,87 (IC 95%: 0,74-0,93).

Discusión: Hallamos en nuestro estudio un mayor grosor coroideo en los ojos con CCS que en los controles de acuerdo con los trabajos previos. En el único estudio que compara, aunque de manera retrospectiva, grosores coroideos entre CCS y patologías de DD (DMAE exudativa, polipoidea y DMAE seca) los autores observaron un mayor grosor coroideo en los grupos CCS y polipoidea frente a los controles y la DMAE seca. No obstante, no encontraron diferencias entre el grupo CCS y polipoidea ni de la DMAE exudativa con el resto de grupos. Los autores no calcularon la validez diagnóstica del grosor coroideo.

Nuestro estudio es hasta la fecha el único que calcula la validez diagnóstica de la medición del grosor coroideo para diferenciar la CCS de patologías de DD y el único

RESUMEN

que analiza prospectivamente el cambio de grosor coroideo en CCS agudas hasta 12 meses de seguimiento.

Conclusión: El estudio mediante EDI-OCT de la coroidopatía central serosa aguda muestra unos grosores coroideos mayores que las patologías de DD y los controles, con una muy buena concordancia interobservador. La medición del grosor coroideo mediante esta técnica es de utilidad en el diagnóstico de CCS permitiendo diferenciarlo de otras entidades de DD, especialmente en pacientes menores de 50 años.

SUMMARY

Introduction: Central serous chorioretinopathy (CSC) is a disorder characterised by serous macular detachment caused by fluid leakage through retinal pigment epithelium (RPE) into the subretinal space that in the majority of acute cases resolves spontaneously. Although it is typically seen in young healthy men, it can also be found in other age groups and can be misdiagnosed as other disorders that present with serous macular detachment that need prompt treatment. New optical coherence tomography (OCT) modalities such as “Enhanced Depth Imaging” (EDI-OCT) or “Swept-Source” (SS-OCT) have allowed to study the choroid due to a higher definition and tissue penetrance. From our knowledge, this is the first study that evaluates diagnostic value of choroidal thickness measurement to differentiate CSC from differential diagnoses (DD).

Justification, hypothesis and objectives: OCT is a simple, fast and harmless technique that has replaced other more invasive procedures such as fluorescein angiography (FA) from several macular diseases diagnose and follow-up.

The main hypothesis of this project is that high penetrance OCT is a simple and effective diagnostic test that allows to differentiate CSC from other DD.

The main objective is to evaluate utility of choroidal thickness (CT) measurement by EDI-OCT to differentiate CSC from other DD.

Material and methods: Cross-sectional comparative study including 3 groups: Acute CSC with symptoms duration less than a month and active leakage on FA, DD entities with macular subretinal fluid that could be misdiagnosed as CSC and healthy controls.

RESUMEN

Patients were included consecutively. Group CSC was followed-up prospectively for a year.

Exclusion criteria for all groups were refractive errors of more than ± 3 diopters of spherical equivalent, presence of other ocular disorders that could affect visual acuity, prior ocular surgery or intraocular treatment and incapacity of getting good retinal images quality due to media opacity.

Patients with subretinal fluid underwent EDI-OCT, colour and red-free fundus photographs, fundus autofluorescence imaging, FA and indocyanine angiography (ICG) at baseline visit examination. Follow-up was performed at 1, 3, 6 and 12 months in the CSC group.

OCT horizontal 9mm single high-definition scan crossing the fovea was performed in all patients. Subfoveal CT was measured by 2 masked observers from the outer part of the RPE to the choroido-scleral interface. Area under the ROC curve (AUC), sensibility, specificity and Intraclass Correlation Coefficient (ICC) were calculated.

Results: One hundred fifty nine eyes of 97 patients (38 CSC, 24 DD and 35 healthy controls) were included. Differential diagnosis group included 5 neovascular age-related macular degenerations (n-AMD), 4 polypoidal choroidal vasculopathies (PCV), 2 optic pits and 7 serous macular detachments from other etiologies. Sixty-four (66%) were men and 33 (24%) women. Mean age was 45 ± 15.75 years.

Choroidal thickness was greater in CSC than DD and controls both for affected eyes ($465 \pm 115 \mu$ vs $347 \pm 111 \mu$ vs $317.54 \pm 72 \mu$, $p < 0.001$) and their fellows ($363 \pm 113 \mu$ vs $292 \pm 94 \mu$ vs $317 \pm 72 \mu$, $p = 0.013$).

Choroidal thickness decreased in eyes with CSC during first year follow-up ($p < 0.001$), being at 12 months 407.44 ± 18 microns. At 3 months subretinal fluid resolved in 50% of patients.

We obtained from ROC curve an AUC of 0.784 (CI95%: 0.67-0.897), best threshold measure at 390 microns giving a sensitivity of 77.5% (CI95%: 62.5-87.7%) and a specificity of 75% (CI95%: 56.6-87.3%).

ROC curves by age group were calculated. In patients younger than 50 year we found an AUC of 0.86 with the best threshold measure at 390 microns giving a sensitivity of 89.7% (CI95%: 73.6-100%) and a specificity of 75% (CI95%: 40.9-87.3%). For patients older than 50 years, AUC was 0.618 and the best threshold measure was found at 400 microns giving a sensitivity of 45.5% (CI95%: 21.3-72%) and a specificity of 80% (CI95%: 58.4-91.9%). We obtained an ICC of 0.87 (IC 95%: 0.74-0.93) for CT measurement interobserver concordance.

Discussion: Our results agree with previous investigations for an increased CT in eyes with CSC compared to normal subject. There is only one previous publication that compares retrospectively CT in CSC and DD (n-AMD, PCV and non-exudative age-related macular degeneration). However, the authors did not find significant differences between CSC and PCV groups nor between n-AMD and the rest of the groups. Also, they did not calculate sensitivity or specificity of measuring CT.

To our knowledge, our study is the first one that calculates diagnostic value of measuring CT for differentiating CSC from other DD and the first one to analyse prospectively the change in CT up to 12 months of follow-up.

Conclusion: EDI-OCT study shows greater choroidal thickness in CSC than DD and controls with very good interobserver concordance. Measuring CT with EDI-OCT is a useful tool for diagnosing CSC from other DD disorders, especially in patients younger than 50 years old.

INTRODUCCIÓN

2 INTRODUCCIÓN

2.1 Recuerdo histórico

La coroidopatía central serosa (CCS) ha sido denominada de diferentes maneras según ha evolucionado el conocimiento sobre la patogénesis de la enfermedad. Von Graefe hizo la descripción original en 1866 denominándola “retinitis recurrente central”.(1) Horniker en 1927 postuló que el mecanismo causante era el vasoespasmo por lo que la nombró “retinitis central capilaroespástica”.(2) Maumenee, en 1965, descubrió que la coroides y el epitelio pigmentario de la retina (EPR) estaban involucrados en la enfermedad al observar la fuga de fluoresceína a través del EPR en la angiografía fluoresceínica (AFG).(3) Dos años después, Gass describió detalladamente los hallazgos de la angiografía y la denominó “coroidoretinopatía central serosa”.(4)

2.2 Definición

La coroidopatía central serosa es una enfermedad caracterizada por un desprendimiento de la retina neurosensorial (DNS), mayoritariamente macular, producido por una fuga de líquido al espacio subretiniano a través del EPR. Aunque están presentes cambios en el EPR, el desprendimiento no puede ser atribuido a agujero o roturas retinianas, neovascularización coroidea (NVC), inflamación, neoplasias o enfermedades hereditarias.

2.3 Epidemiología

La CSC afecta mayoritariamente a hombres en edades medias de la vida. Kitmann y cols.(5) realizaron el único estudio poblacional en raza caucásica, entre 1980 y 2002. Hallaron una incidencia anual ajustada a edad y sexo de 5,78 casos nuevos por cada

INTRODUCCIÓN

100.000 habitantes, aunque probablemente la incidencia sea mayor debido al uso actual de la tomografía de coherencia óptica (OCT) como herramienta diagnóstica. El ratio hombre mujer encontrado fue 6:1, resultado en la misma línea que otros estudios clínicos en los que los hombres representaban entre el 72 y el 88%.^(6–10) En el otro estudio poblacional, con 786 pacientes asiáticos, los autores encontraron un ratio hombre/mujer inferior a los anteriores (1,74:1) y una incidencia anual media de 21 casos por cada 100.000 habitantes.⁽¹¹⁾ Los dos estudios poblacionales realizados encontraron una edad media de presentación de $39,3 \pm 10,5$ ⁽¹¹⁾ y de 41 años (rango 29-56).⁽¹²⁾

La CCS en las formas crónicas y en las mujeres se presenta a edades mayores.^(8,13–15) Spaide y cols.⁽¹⁰⁾ observaron que los pacientes de mayor edad presentaban con mayor frecuencia pérdida difusa del EPR y NVC secundaria, por lo que sugerían que el comienzo de la enfermedad ocurría años antes de la presentación clínica. Existen pocos casos descritos en la edad infantil.⁽¹⁶⁾

La distribución por razas de la CCS no está claramente determinada. Varios estudios encontraron una mayor frecuencia de CCS en la raza asiática y caucásica^(17,18) pero esto no ha sido confirmado por otros autores.⁽¹⁹⁾ Se ha observado que los pacientes afroamericanos con CCS tenían agudezas visuales (AV) menores en la presentación y en el seguimiento que los caucásicos.⁽¹⁹⁾ Esto podría ser explicado por una respuesta simpaticomimética aumentada con la consecuente disrupción del flujo sanguíneo coroideo subfoveolar.⁽²⁰⁾ Otros autores observaron mayor frecuencia de formas severas, bilaterales y multifocales en la raza asiática.⁽²¹⁾ También se ha descrito que los desprendimientos del epitelio pigmentario (DEP) y los DNS de mayor tamaño son más frecuente en la raza asiática, por lo que podrían ser diagnosticados de forma

incorrecta como enfermedad de Harada y agravarse por el tratamiento con corticoides sistémicos.(22)

La enfermedad es bilateral en el momento del diagnóstico en el 4% de los casos,(5) aunque en la evolución puede llegar a ser hasta del 40%.(14)

La CSC es la 4ª retinopatía no quirúrgica en frecuencia tras la degeneración macular asociada a la edad, la retinopatía diabética y la obstrucción de vena retiniana.(23)

2.4 Factores de riesgo y asociaciones

2.4.1 Genética

Existen numerosas publicaciones de casos familiares de CCS.(24–29) Se ha observado que en un 52% de los casos con CCS al menos un familiar presentaba lesiones en fondo de ojo sugestivas de CCS crónica o atrofia del EPR, aunque la mayoría no refería síntomas.(29)

A pesar de que existen varios estudios sobre posibles polimorfismos asociados a la CCS hasta la fecha no hay un patrón de herencia definido ni un genotipo específico para la CCS. En uno de los estudios, se observó asociación de un polimorfismo de nucleótido simple (SNP) del factor de complemento H (CFH) con la CCS con un Odds Ratio (OR) de 1,79(IC 95%: 1,39-2,31).(30) Otros autores encontraron que la ausencia del gen del componente del complemento C4B aumentaba el riesgo de desarrollar CCS y la presencia de las 3 copias protegía.(31) Este hallazgo refuerza la tesis del papel del complemento en la fisiopatología de la CCS.

De Jong y cols.(32) demostraron una asociación de variantes genéticas en los locus ARMS2 y CFH, por lo que sugirieron una superposición genética y fisiopatológica entre la DMAE y la CCS crónica. Curiosamente, alelos en el ARMS2 y CFH que conferían

riesgo para DMAE eran protectores para CCS crónica y alelos en CFH protegían para DMAE y eran de riesgo para CCS crónica.

Schubert y cols.(33) encontraron asociación en 4 SNPs de la cadherina 5 (CDH5) en varones con CCS. Esta proteína es la encargada de las adhesiones intercelulares en el endotelio vascular y es regulada por los corticoesteroides, por lo que aumentaría la permeabilidad de la vasculatura coroidea y la fuga del líquido al espacio subretiniano.

2.4.2 Enfermedades cardiovasculares

Varios estudios encontraron mayor frecuencia de hipertensión arterial en pacientes con CCS.(9,34–36) Se ha propuesto la CCS como factor de riesgo en hombres para desarrollar enfermedad coronaria (Hazard Ratio (HR) 1.72 (IC 95%: 1.14-2.59)(37) e infarto isquémico cardíaco (HR 1,56 (IC 95%: 1,11-2,18).(38) Otros autores sugirieron un mayor riesgo de arritmia ventricular al encontrar una mayor dispersión del QT en el electrocardiograma de los pacientes con CCS.(39) Por todo ello, la vasculopatía coroidea de la CCS podría ser parte de una disfunción vascular más extensa.(40)

2.4.3 Actividad simpática-parasimpática

Yoshioka y cols.(41–43) produjeron experimentalmente CCS en ojos de monos tras la administración intravenosa de epinefrina. Sugirieron como explicación de la patogénesis de la CCS la existencia de una alteración adrenérgica en la mácula que resultaba en una hipermeabilidad de la coriocapilar y en un daño en el EPR, con la consecuente rotura de la barrera hemato-retiniana.

Otros estudios realizaron estudios experimentales en conejos produciendo, tras la inyección de epinefrina o adrenalina, cambios angiográficos similares a la CCS de los seres humanos.(44–47)

Tewari y cols. observaron en su estudio con grupo control un aumento de la actividad y reactividad simpática y un descenso de la parasimpática en los pacientes con CCS mediante la medición de la presión sanguínea y la variabilidad de la frecuencia cardíaca.(48)

En otro estudio experimental, los autores produjeron apoptosis de células cultivadas del EPR tras la exposición a epinefrina.(49)

Sun y cols. encontraron mayores niveles plasmáticos de epinefrina y norepinefrina en pacientes con CCS y que éstos estaban relacionados con el espesor macular central.(50)

2.4.4 Corticoides

La literatura que asocia la CCS y los corticoides es muy amplia. Se ha observado que niveles elevados de glucocorticoides endógenos pueden provocar CCS, encontrándose que hasta en el 5% de los pacientes con Cushing endógeno desarrollaron CCS.(51,52) Esta relación se ha encontrado en diferentes tipos de Cushing endógeno: adenoma pituitario,(53–55) adenoma adrenocortical(56,57) y carcinoma adrenocortical.(58)

Varios estudios comparativos hallaron en el grupo de CCS niveles elevados de cortisol sérico a las 8 de la mañana(59,60) y 11 de la mañana(59) y cortisol urinario de 24 horas.(59,61,62) Otros autores propusieron, tras encontrar niveles elevados de cortisol y tetrahydroaldosterona y disminuidos de aldosterona sérica en pacientes con CCS, que la regulación mineralocorticoidea endógena podría jugar un papel en la patogénesis de la CCS.(62) En cambio otro estudio no encontró diferencias en el cortisol de las 8 de la mañana y 4 de la tarde entre los pacientes con CCS y los controles.(63) Por último, en un estudio observacional con 30 pacientes con CCS aguda

y crónica no se observaron niveles elevados de cortisol sérico en ningún paciente salvo en uno con CCS aguda.(64)

El preciso mecanismo por el cuál los corticoides producirían la CCS no está totalmente establecido. Éstos podrían afectar la coroides, la membrana de Bruch o el EPR.(65) Los mecanismos propuestos por los que afectaría a la coroides son cambios en la autorregulación vascular a través del incremento de la transcripción de los receptores adrenérgicos,(66,67) potenciación de la reactividad vascular,(68) efectos producidos por la hipertensión sistémica inducida por los corticoides(9) o efectos protrombóticos.(65) En cuanto a la membrana de Bruch, los corticoides la afectarían al inhibir la síntesis de colágeno.(69) La barrera protectora funcional del EPR se podría ver alterada debido a los cambios en el transporte iónico y del agua producidos por los corticoides.(62,70,71)

En cuanto a los corticoides exógenos, la administración sistémica de éstos se considera en la mayor parte de las publicaciones un factor de riesgo independiente para desarrollar CCS.(9,35,52,72–74) Han sido asociados con recurrencias, prolongación y exacerbación de la CCS.(65,75) Han y cols.(76) propusieron que la CCS producida por corticoides podría ser una reacción idiosincrática en vez de dosis dependiente ya que no observaron prospectivamente cambios en el grosor coroideo en pacientes que recibían altas dosis de corticoides intravenosos. Este tipo de CCS tiene diferentes características que la idiopática: menor predilección masculina, mayor frecuencia de formas bilaterales, crónicas o atípicas.(65) En los casos de uveítis tratados con corticoides sistémicos, diferenciar entre las manifestaciones de la uveítis y el LSR producido por los corticoides puede ser difícil.(75)

Está descrito la CCS tras la administración de corticoides por vías diferentes: intranasal,(77–80) intrarticular,(81–83) epidural,(84–87) tópica dermatológica(88–94) y periocular.(95) En cuanto a la vía intravítrea la relación no está demostrada. Existen 2 casos publicados en los que se produjo CCS tras vitrectomía e inyección de triamcinolona(96) y agravamiento de una CCS preexistente tras la inyección de triamcinolona intravítrea.(97)

2.4.5 Trasplante de órganos

Los trasplantes de órganos requieren altas dosis de corticoides y catecolaminas por lo que existe una asociación con la CCS, especialmente los trasplantes renales, de médula ósea y cardíacos.(98) Los primeros son los más frecuentes, con una prevalencia de CCS entre el 1 y el 6%, probablemente debido a la hipertensión, microangiopatía y la hemodiálisis previa, factores que podrían modificar la hemodinámica coroidea.(99) Se ha encontrado mayor tasa de bilateralidad tras trasplante de órganos.(100)

2.4.6 Cambios endocrinos

El embarazo se encuentra asociado con un mayor riesgo de desarrollar CCS, probablemente debido a un aumento de los glucocorticoides séricos.(101) La CCS se produce generalmente en el 3º trimestre y se resuelve entre 1 y 2 meses tras el parto.(102) Se ha descrito un OR de 7,1 (Intervalo de confianza (IC) 95% 1-50,7).(35) La incidencia de CCS durante el embarazo es de 0,008%/año.(103)

A pesar de ser más frecuente la CCS en hombres, no se han encontrado niveles superiores de testosterona sérica en pacientes con CCS.(64,104)

Otros cambios endocrinos como los del sistema simpático-parasimpático o el síndrome de Cushing han sido explicados en los apartados 2.4.3 y 2.4.4.

2.4.7 Psicopatología

La CCS ha sido asociada a diferentes factores psicológicos en diversos estudios, aunque la causalidad no está claramente definida en muchos de ellos. La personalidad tipo A fue uno de los primeros posibles factores de riesgo descritos para desarrollar CCS. Yannuzzi(18) encontró una asociación entre el patrón de personalidad tipo A y la CCS, caracterizado por una conducta competitiva, sensación de urgencia, naturalidad agresiva y temperamento hostil. Sugirió que esta asociación podría ser debido a unos niveles sanguíneos mayores de catecolaminas y corticoides en las personalidades tipo A respecto a las tipo B.

Posteriormente, la medicación anti-psicótica y el estrés psicológico fueron descritos como factores de riesgo independientes para CCS (OR: 2,6; IC 95%:1,30-5,19).(9)

El inicio de la CCS ha sido asociado con un evento psicológico perturbador previo.(105) También se ha encontrado asociación entre la depresión y un mayor riesgo de recurrencia de la CCS (HR 3,50; IC 95%: 1,33-9,23).(106)

Otros autores encontraron mayores niveles de ansiedad en pacientes con primer o segundo episodio de CCS respecto al grupo control, sin diferencias entre sexos.(107)

Se ha propuesto que los pacientes con CCS tienen mayor riesgo de pérdida de visión asociada al estrés y menor cumplimiento terapéutico.(108)

En el estudio más reciente los autores encontraron en los pacientes con CCS mayores problemas psicosomáticos, eventos críticos en la vida y peor manejo de situaciones estresantes; siendo además éstos más frecuentes en las formas agudas que en las crónicas.(109)

También ha sido investigado la relación de la CCS con la reciente crisis económica. Rouvas encontró un mayor número de casos incidentes y recurrentes de CCS durante los años de la crisis.(110)

2.4.8 Fármacos (no esteroideos)

Existen varios casos publicados de CCS tras el uso de inhibidores de la fosfodiesterasa-5: tadalafilo,(111–115) vardenafilo(113) y sildenafil.(116–118) Sin embargo, esta causalidad está aún por demostrar. Un estudio de caso-control no encontró asociación entre la CCS y la exposición a inhibidores de la fosfodiesterasa-5.(119) Dos estudios no encontraron en pacientes sanos cambios en el grosor coroidal tras la toma de sildenafil.(120,121)

La relación con el sistema simpático-parasimpático ha sido explicada en el apartado 2.4.3. De acuerdo a esta asociación, hay casos descritos de CCS tras la toma de sustancias simpaticomiméticas: efedra (planta medicinal)(122), MDMA (droga recreativa),(123) pseudoefedrina y oximetazolina (presentes en espráis nasales para la descongestión).(124)

Otros casos aislados descritos en la literatura lo relacionan con minoxidil tópico (antialopécico),(125) latanoprost(126,127) y extracto de ciervo (anabolizante natural con factor de crecimiento insulínico tipo 1).(128)

También hay descrito un caso de recurrencia de CCS dos días después de haberse realizado fotocoagulación retiniana periférica(129) y otra exacerbación tras fotocoagulación Pascal.(130)

Otros autores encontraron que en hasta el 75% de los pacientes que recibieron un inhibidor de la MEK (proteína quinasa mitógeno-activada) (Binimetinib) se produjo LSR bilateral, generalmente asintomático y reversible. (131,132)

2.4.9 Enfermedades gastroesofágicas

Aunque la prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en la población general es elevada,(133) varios estudios comparativos han encontrado mayor prevalencia en los pacientes con CCS que en los controles.(134–136) Sin embargo, otros estudios no han confirmado esta asociación.(5)

La hipótesis mayoritaria postula que el *H. pylori* podría afectar la circulación coroidea debido al mimetismo molecular entre las proteínas de la pared endotelial y los antígenos patogénicos.(137) Otra hipótesis se basa en el efecto trombótico del *H. pylori*,(138) que causaría la CCS por esa vía.(139)

A pesar de esta posible relación, no se ha demostrado aún que sea beneficioso el tratamiento de la infección por *H. pylori* para el curso de la CCS.(140,141).

Otros posibles factores relacionados con la CCS son el reflujo gastroesofágico (OR 6,05 (IC 95% 2,14-17,11)), el uso de medicación antiácida (OR 15 (IC 95% 1,91-117,58))(73) y la úlcera péptica (OR 1,39 (IC 95% 1,14-1,70)).(142)

2.4.10 Trastornos del sueño

La asociación de los trastornos del sueño y el síndrome de la apnea obstructiva del sueño (SAOS) con la CCS es controvertido. Las alteraciones del sueño (OR, 1.732; 95% CI, 1.096-2.739) y los ronquidos (OR, 1.727; 95% CI, 1.058-2.820) han sido asociadas con la CCS.(34) Está descrito el SAOS entre un 22 y un 61%,(143–145) muy por encima de los niveles del 2-4% de la población general.(143) En cambio, un estudio más

reciente en el que se emparejaba el grupo CCS y el grupo control por edad, sexo, índice de masa corporal (IMC) e historia de diabetes e hipertensión no halló diferencias de SAOS entre los dos grupos.(146) Esto puede ser debido a la neutralización del IMC como factor de riesgo para el SAOS.

Hay descritos en la literatura un caso de CCS asociado a narcolepsia(147) y otro bilateral asociado a SAOS que remitió con el tratamiento del mismo,(148) aunque esto podría ser debido al curso normal de la CCS.

2.4.11 Citoquinas

Dos estudios analizaron la presencia de factores de crecimiento y citoquinas en el humor acuoso de pacientes con CCS.(149,150) No encontraron niveles más elevados en el grupo de CCS frente al control de factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), interleucina 6 y 8, interferón gamma y el factor de necrosis tumoral α . El factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) fue menor que en los controles, por lo que podría intervenir en la patogénesis de la CCS al ser un mitógeno del EPR y ser secretado por la células endoteliales para reclutar células sanguíneas de la pared.(151)

2.4.12 Otros factores

Otros posibles factores descritos son alergia respiratoria (OR, 2.5; 95% CI, 1.2-5.1) y el consumo de alcohol (OR, 4.9; 95% CI, 1.5-16.3).(35)

2.5 Formas clínicas y clasificación

2.5.1 Sintomatología

Los síntomas principales son la visión borrosa con escotoma central relativo, metamorfopsia, micropsia, discromatopsia, hipermetropización y reducción de la sensibilidad al contraste. Lo más frecuente es la presentación unilateral con escotoma central. La mejor agudeza visual corregida (MAVC) varía desde 0,1 a 1.(152) La adición de una lente positiva suele mejorar la AV al compensar la hipermetropización producida por el desplazamiento anterior de la fovea.

En cambio, en la CCS crónica el síntoma más frecuente es la pérdida de visión severa, siendo el resto menos frecuentes.(152)

2.5.2 Clasificación

Las dos entidades clásicas en las que se dividía la CCS son la forma aguda y la crónica. No existe consenso para definir el límite entre ambas, pero la mayoría de publicaciones la establecen entre los 4 y los 6 meses desde el inicio de los síntomas. Así podríamos clasificar la CCS en:

- Aguda: Presencia de LSR que se resuelve espontáneamente antes de los 6 meses del inicio de los síntomas.

Se trata de la forma más frecuente y tiene buen pronóstico.
- Recurrente: Episodio agudo que sigue en el tiempo a otros episodios con completa resolución del LSR. Un 33-50% de los pacientes con un primer episodio sufren una recurrencia(153,154) y alrededor del 10% 3 o más episodios.(4) La mitad de los pacientes presentan la recurrencia en el primer año tras el primer episodio.(155) Los pacientes con enfermedades recurrente

tienden a tener peor AV, estereopsis, visión de colores y campo visual central.(152)

- Crónica: LSR presente más allá de los 6 meses del inicio de los síntomas acompañado de alteración difusa o multifocal del EPR. Esta última característica es necesaria para dar el diagnóstico de cronicidad y es lo que ha dado lugar a nombrar esta forma como “epiteliopatía pigmentaria retiniana difusa” (DRPE).(156,157) Algunos autores proponen subclasificar en CCS no resuelta a aquellos casos agudos en los que el LSR persiste más de 4 meses pero no existen las alteraciones del EPR de la forma crónica.(40)

La forma crónica representa un 5% de los casos, presentándose en pacientes de mayor edad y más frecuentemente de manera bilateral. El pronóstico visual es peor y la pérdida de visión más permanente que en las formas agudas.(10)

En el momento inactivo de la enfermedad el diagnóstico puede ser difícil si no existe historia previa de ella al estar el LSR reabsorbido y ser los cambios en el EPR similares a otras enfermedades.

Las principales secuelas que se pueden producir son la atrofia del EPR, atrofia geográfica, depósitos fibrinosos subretinianos y NVC.(158) El riesgo de NVC tras CCS es del 0-9%(10,153,159) y puede ocurrir en cualquier momento de la evolución.(160) A pesar de una recuperación de la AV a niveles previos de la enfermedad, puede persistir un escotoma relativo leve, discromatopsia leve o reducción de la sensibilidad al contraste.(161)

2.5.3 Factores pronósticos

Los factores pronósticos relacionados con una AV final baja son la presencia de NVC, las formas recurrentes, duración de síntomas mayor a 5 años y la presencia de fibrosis subretiniana.(153,162) En cambio, la preservación de la capa externa de los fotoreceptores en la OCT, la ausencia de DEP o un único episodio se asocian a un buen pronóstico visual.(15,162)

2.6 Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la CCS requiere descartar otras causas de DNS y/o DEP, entre las que se encuentran:

1. Neovascularización coroidea:

La NVC afecta, al igual que la CCS a la mácula y se origina, aunque con fisiopatologías diferentes, a partir de alteraciones coroidea y del EPR. En el caso de las membranas ocultas en adultos de edad media diferenciarlas de la CCS puede resultar complejo ya que pueden no mostrar hemorragia subretiniana y exudados duros, características típicas de la NVC visible. Además hay que tener en cuenta que la CCS se puede complicar con NVC entre un 0-9%(10,153,159) y que casos de NVC tipo 1 pueden presentar características más cercanas a la CCS crónica que a la DMAE.(163)

Ha sido descrito recientemente la entidad “neovascularopatía paquicoroide” siendo un espectro de entidades con aumento del grosor corioideo como la epitelopatía pigmentaria paquicoroidea, la CCS y la vasculopatía polipoidea. Debería considerarse en el diagnóstico diferencial de las NVC tipo 1 con grosor corioideo aumentado y sin las características típicas de la DMAE.(164)

2. Vasculopatía polipoidea:

Se caracteriza por dilataciones de vasos coroideos que causan desprendimientos sero-hemorrágicos recurrentes(165) asociados al menos a una de las siguientes características: nódulos subretinianos anaranjados o hemorragia submacular, DEP en la OCT y/o no respuesta al tratamiento con anti-VEGF (figura 1).(40) En la AFG se muestra generalmente como una membrana neovascular oculta, por lo que la angiografía con verde de indocianina (ICG) nos da el diagnóstico definitivo al observarse las típicas dilataciones polipoideas.

Diferenciar la CCS de la vasculopatía polipoidea puede resultar difícil ya que ambas se presentan con DNS y alteraciones del EPR. Pólipos de pequeño tamaño se pueden presentar con DNS o DEP pequeños sin hemorragias o exudaciones acompañantes y casos avanzados de CCS pueden presentar exudados lípidos e incluso hemorragias si se complican con NVC.

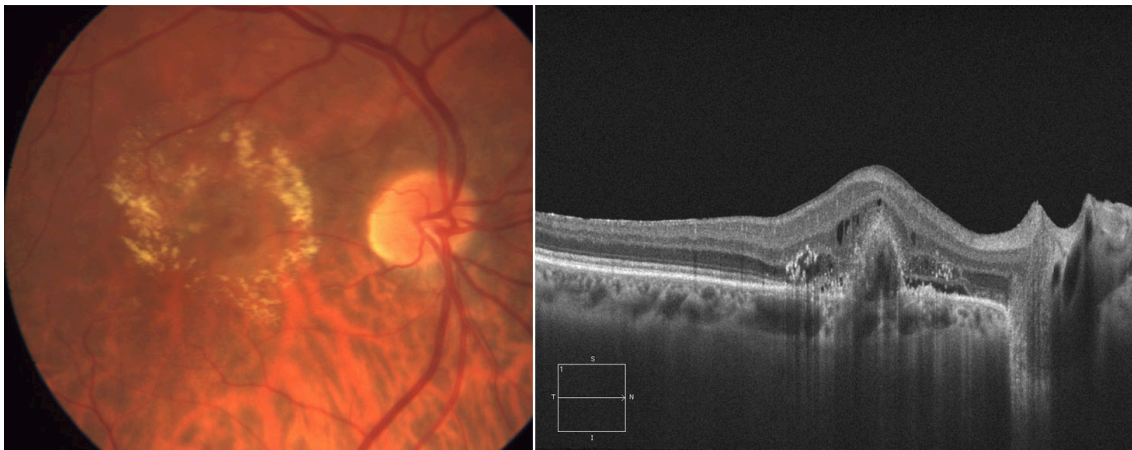


Figura 1. Vasculopatía coroidea polipoidea. Retinografía a color y OCT-SD EDI.

3. Coroidopatía hipertensiva

La coroidopatía hipertensiva se caracteriza por cambios en la vascularización retiniana y edema papilar en los casos severos. También se puede acompañar de DNS y alteraciones del EPR en forma de “puntos de Elschnig”, lo que puede dificultar el diagnóstico con la CCS (figura 2). Estos puntos son hiperpigmentaciones del EPR rodeadas de un halo de hipopigmentación.

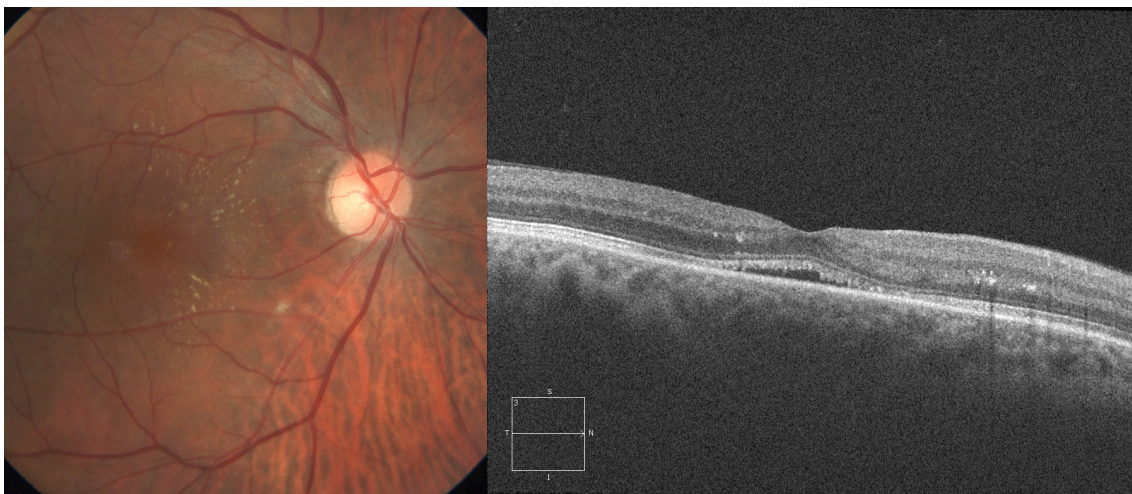


Figura 2. Retinopatía hipertensiva con desprendimiento seroso. Retinografía a color y OCT-SD EDI.

4. Escleritis posterior

La escleritis posterior se puede presentar, generalmente con dolor, con desprendimiento serosos parecido a los de la CCS (figura 3). Una tercera parte de los pacientes son menores de 40 años cuando se presenta la enfermedad. La ecografía nos da el diagnóstico al observar el “signo de la T” con líquido en el espacio subretiniano.

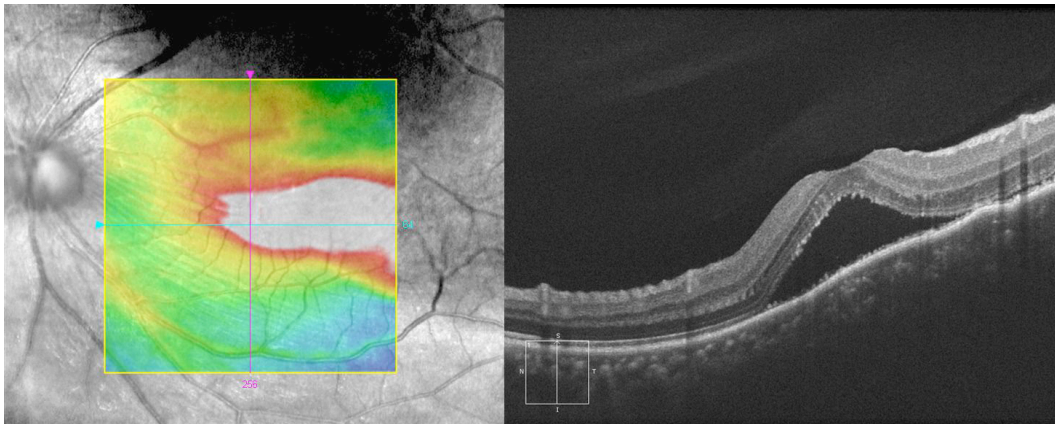


Figura 3. Escleritis posterior con desprendimiento seroso. SLO y OCT SD-EDI.

5. Maculopatía en “domo”

Se trata de una protrusión de la mácula en estafilomas posteriores de ojos miópicos, asociado frecuentemente con DNS y alteraciones atróficas del EPR (figura 4).(166) Se ha observado que en los casos de maculopatía en domo con DNS la coroides es mayor que los casos sin DNS.(167)

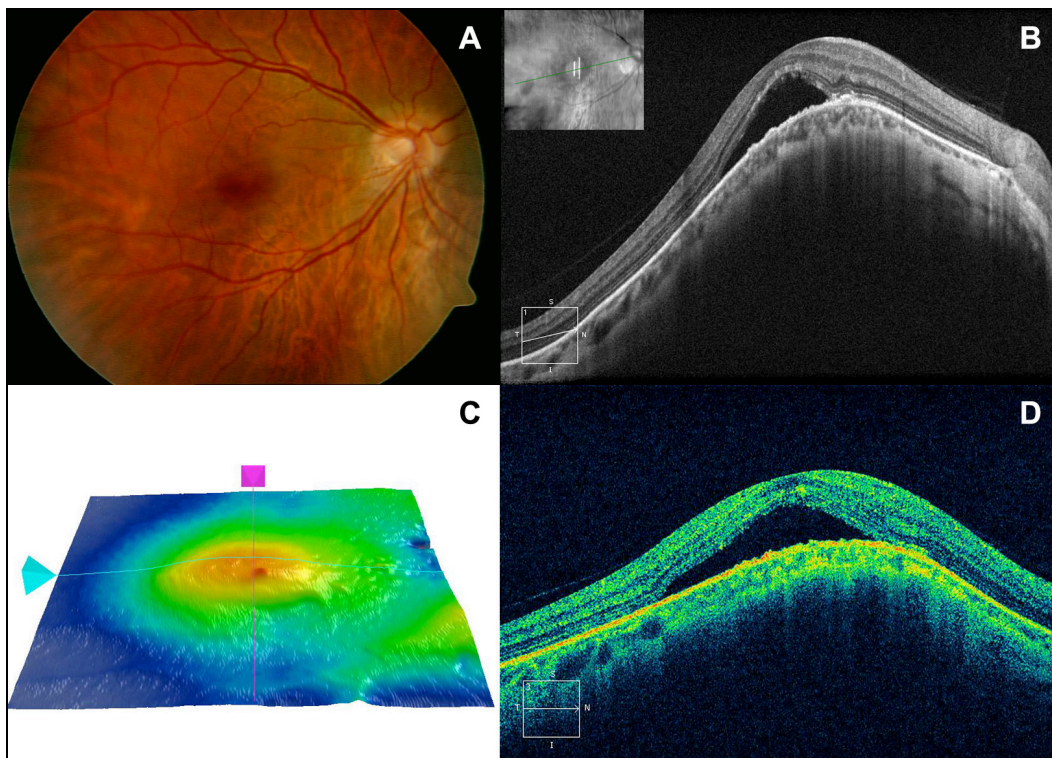


Figura 4. Mácula en “domo”. Retinografía a color (A). OCT-SD EDI 9 mm blanco y negro (B). Mapa de grosor macular de OCT (C). OCT-SD EDI 6 mm a color (D).

6. Foseta papilar

La foseta papilar es una alteración congénita del nervio óptico en la que una excavación focal del nervio óptico se comunica con el espacio subretiniano y la cavidad vítrea, produciéndose DNS recurrentes o crónicos (figura 5).

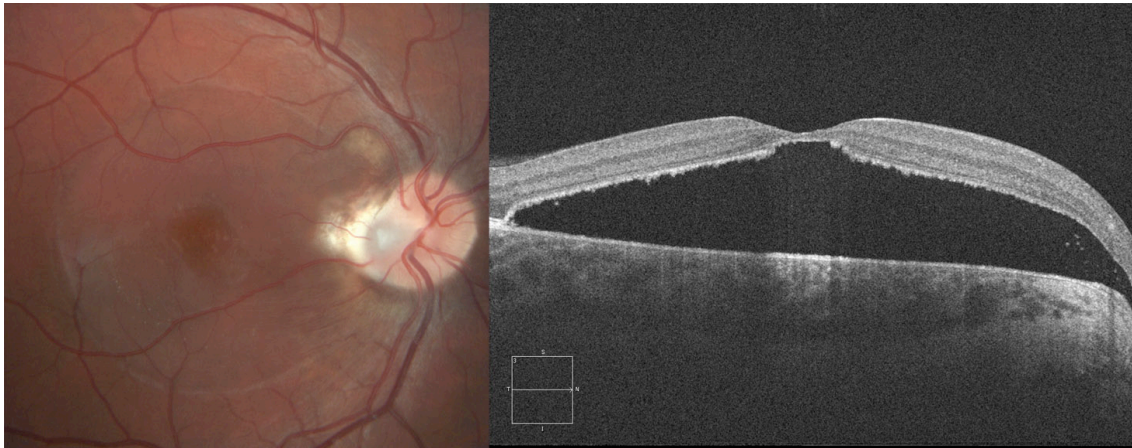


Figura 5. Foseta papilar con desprendimiento serosos macular. Retinografía a color y OCT-SD EDI.

7. Uveítis posteriores

La enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada, la oftalmía simpática, la coroiditis multifocal, el síndrome de efusión uveal y otras uveítis posteriores pueden estar asociadas a DNS en la fase activa (figura 6). Generalmente están acompañadas de focos coroideos o alteraciones del EPR, por lo que CCS recurrentes o crónicas pueden causar dudas en el diagnóstico.

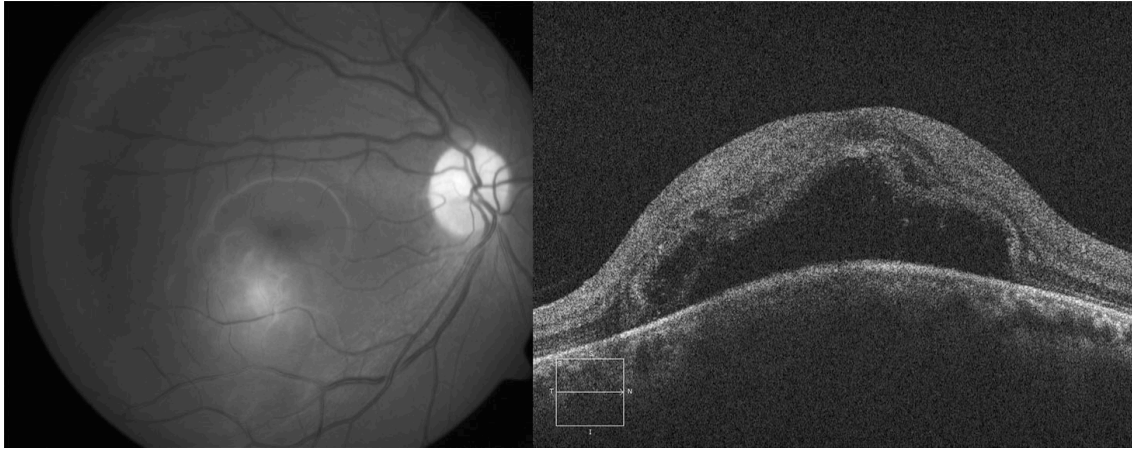


Figura 6. Corioretinitis toxoplásmica con desprendimiento seroso macular. Retinografía con filtro verde y OCT-SD EDI.

8. Distrofia viteliforme del adulto

Este tipo de distrofia en patrón se caracteriza por depósitos amarillentos subfoveolar circunferencial y se presenta con pérdida de visión a partir de los 40 años de edad. En la OCT se observa un depósito hiperreflectivo en el EPR (figura 7). En el estado pseudoviteliforme se puede observar una espacio hiporreflectivo que se puede confundir con el DNS de la CCS.



Figura 7. Distrofia viteliforme del adulto. Retinografía a color y OCT-SD EDI.

9. Maculopatía en torpedo

Es una lesión, probablemente congénita, hipopigmentada temporal a fovea con la forma típica de un torpedo. Están descritos DNS adyacentes a la lesión (figura 8).(168)

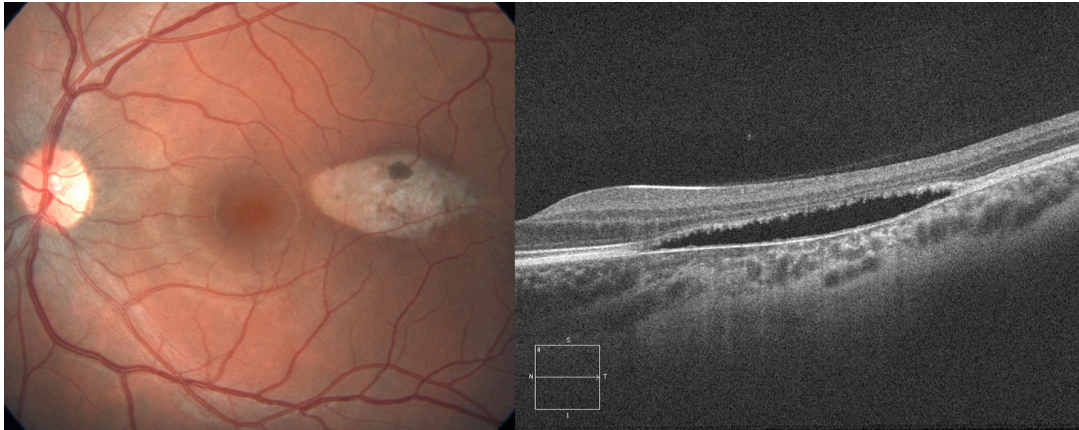


Figura 8. Maculopatía en torpedo. Retinografía a color y OCT-SD EDI.

10. Tumores coroideos

El hemangioma, el melanoma corioideo (figura 9) y las metástasis (figura 10) entre otros, puede producir DNS maculares y en otras zonas de la retina dependiendo de su situación.

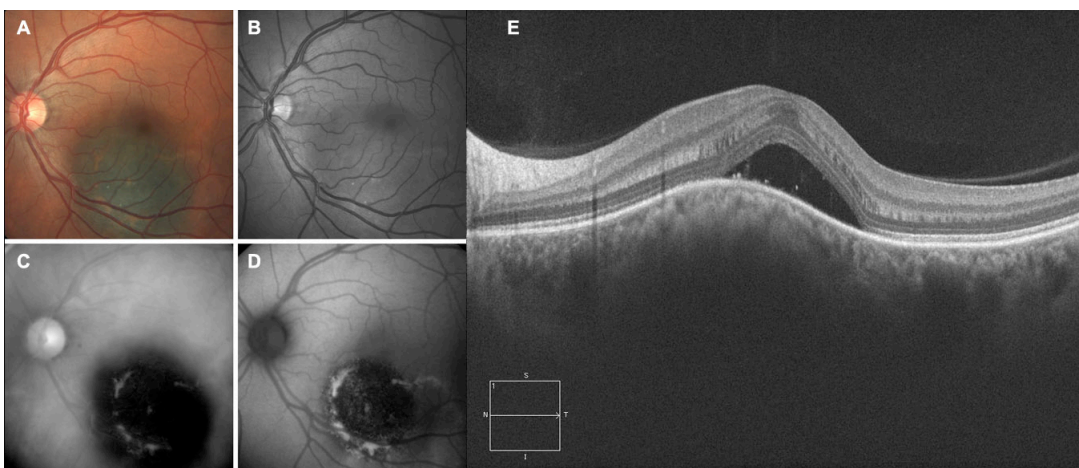


Figura 9. Melanoma corioideo con desprendimiento seroso. Retinografía a color (A). Retinografía con filtro verde (B). Retinografía con filtro rojo (C). Autofluorescencia (D). OCT-SD EDI 9mm (E).

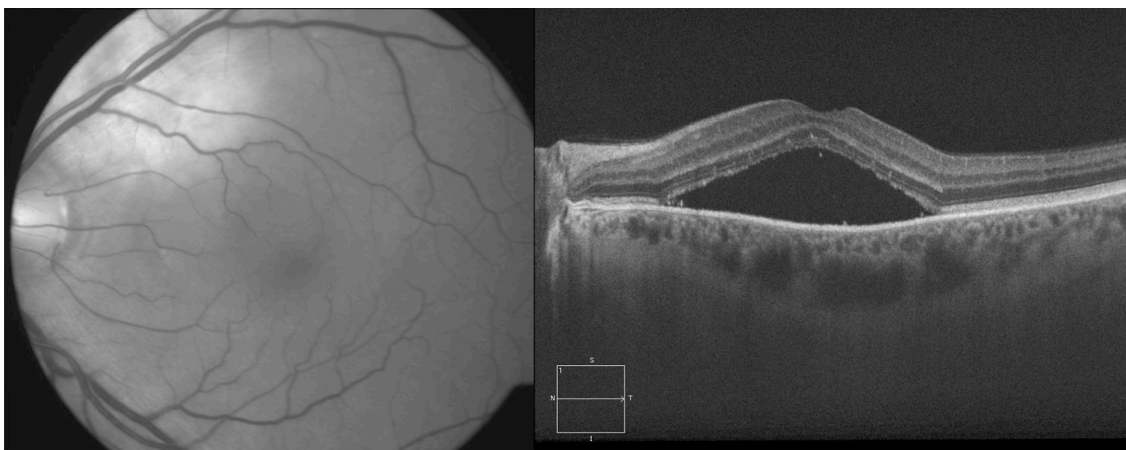


Figura 10. Metástasis coroideas de un Ca.Pulmón. Retinografía con filtro verde. OCT-SD EDI.

2.7 Técnicas de diagnóstico

2.7.1 Fondo de ojo

En la CCS aguda activa (figura 11) se observa un DNS en polo posterior en ocasiones con un reflejo foveolar ausente. El LSR suele ser claro, aunque en ocasiones se pueden observar depósitos blanco-grisáceos granulares en el espacio subretiniano que están relacionados con la duración de los síntomas.(8) El DNS tiene tendencia a afectar la fóvea y adquirir su máximo engrosamiento en ella. Se encuentra en más del 90% de los pacientes(169) alteraciones del EPR como puntos amarillentos, hipopigmentaciones, hiperpigmentaciones y DEP pequeños.(152) Los DEP se encuentran entre un 5 y un 63% de los casos según la literatura.(7,169) Generalmente la lesión primaria correspondiente al punto de fuga está localizada en polo posterior pero no llega a afectar fóvea.(170)

Otros autores sugieren que, al contrario que otras condiciones degenerativas, la atrofia del EPR no ocurre en la CCS, mientras que las hipopigmentaciones del EPR son

INTRODUCCIÓN

frecuentes. Las hiperpigmentaciones verdaderas no suelen ocurrir, sino que son depósitos subretinianos densos que pueden parecer hiperpigmentaciones.(152)

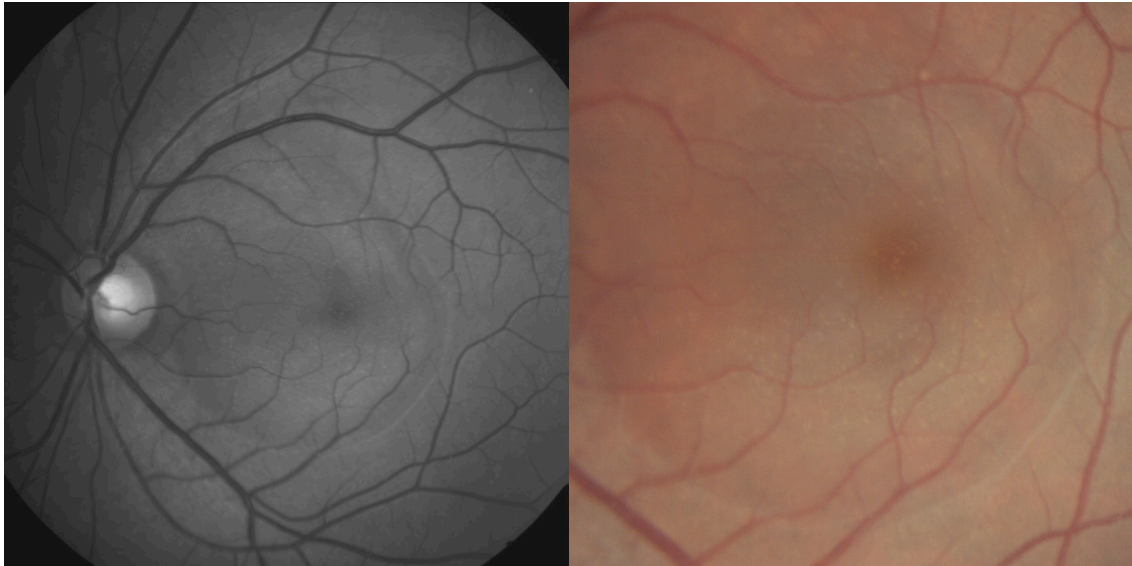


Figura 11. CCS aguda: Retinografía con filtro verde y color. DNS y depósitos granulares.

Las formas crónicas se caracterizan por la presencia de estas alteraciones del EPR pero de forma difusa o multifocal acompañados de un DNS de menor tamaño que las formas agudas. En ocasiones se presentan con tractos gravitacionales en los que existe una atrofia del EPR que se extiende desde la mácula a retina inferior producido por el LSR que se deposita inferiormente.(171)

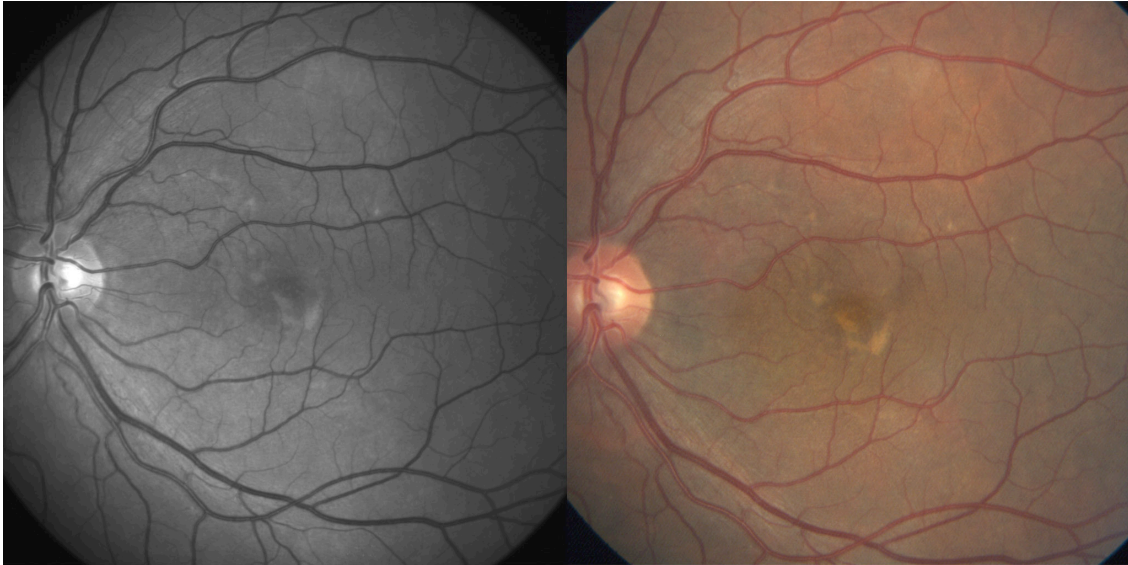


Figura 12. CCS crónica: Retinografía con filtro verde y color. Alteraciones de EPR.

2.7.2 OCT

2.7.2.1 Utilidad clínica

La OCT es un método no invasivo que permite visualizar *in vivo* la retina. Fue introducida en 1991 por Huang y cols.(172) pero no se empezó a utilizar en la práctica clínica hasta 1995.(173) Utiliza el principio de interferometría de baja coherencia para proporcionar imágenes de cortes transversales de alta resolución. Permite detectar de forma reproducible y precisa daño de las estructuras oculares, monitorizar la progresión de la enfermedad así como establecer la efectividad del tratamiento en patologías retinianas, el glaucoma y más recientemente del segmento anterior.

Esta tecnología ha ido evolucionando tanto en la toma como en el análisis de la imagen. Las primeras OCT comercialmente disponibles fueron las de dominio tiempo (TD-OCT), posteriormente se desarrollaron las de dominio espectral (SD-OCT) que aportan una mayor velocidad de adquisición y mejores resoluciones axiales y transversales.(174) A pesar de ello, una de las limitaciones de estas tecnologías es la

dificultad en la transmisión de la señal más allá del EPR, por lo que otras tecnologías como el EDI y el Swept-Source (SS) han sido desarrolladas.

La coroides no se puede visualizar de forma adecuada debido a la disminución de la resolución y sensibilidad al alejarse de la zona “zero-delay”, a la pérdida de señal y dispersión de la luz debido a la longitud de onda y al rango dinámico máximo disminuido inherente a los SD-OCT.(175)

2.7.2.2 OCT dominio espectral con tecnología EDI

La SD-OCT aportó, frente a la de dominio tiempo, una mayor rapidez en la adquisición de imagen y una mejor resolución. Actualmente, los aparatos más modernos tienen una resolución axial de hasta 3 micras con 100.000 escaneados/segundo.(176)

La tecnología “Enhanced Depth Imaging” (EDI) (figura 13) es una técnica mejorada respecto a la estándar en los equipos SD-OCT. Con ella se consigue con el mismo aparato SD-OCT adquirir imágenes de la coroides con buena calidad.

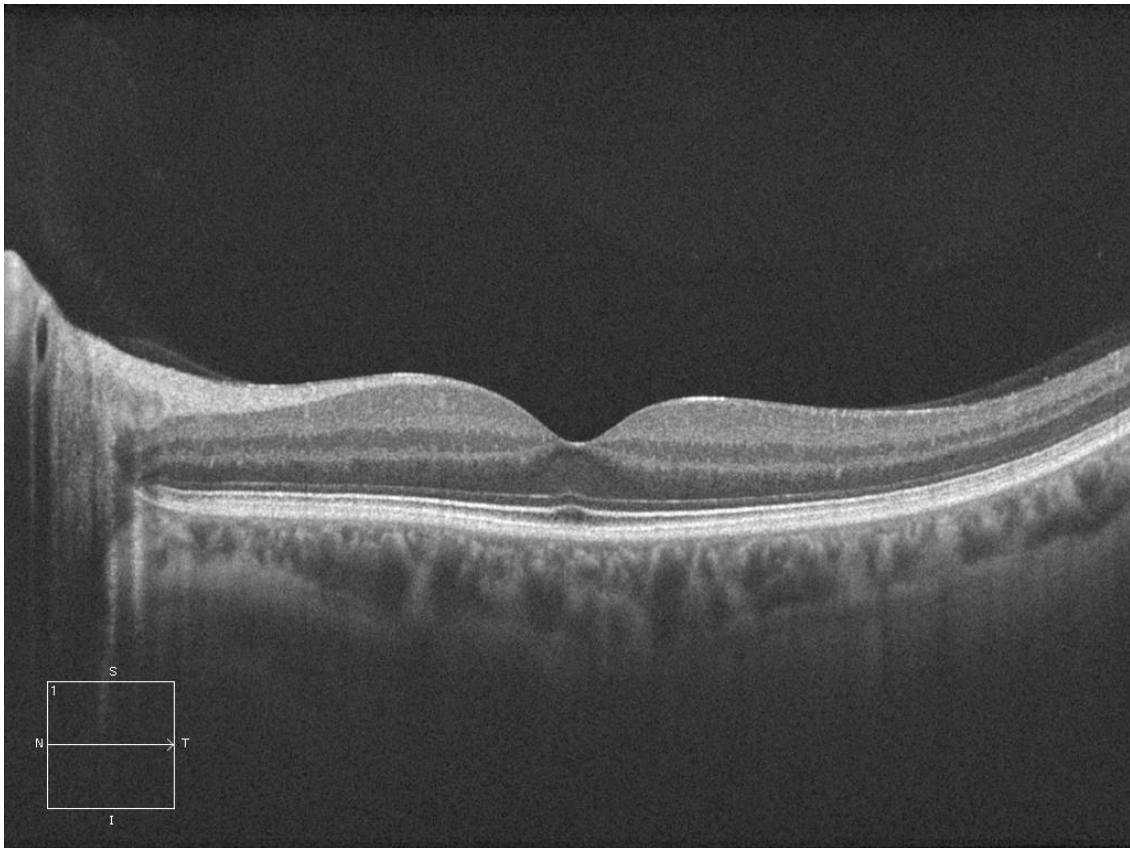


Figura 13. OCT-SD EDI. Corte horizontal de 9 mm centrado en fovea en ojo sano.

Para obtener esta imagen, tras haber posicionado al paciente y enfocado la retina, se acerca ligeramente el aparato hacia el paciente de tal manera que aparece una imagen invertida en la pantalla. Para que la imagen sea de alta calidad hay que situarla lo más cerca posible de la zona “zero-delay” (cerca de la parte superior de la pantalla) con cuidado de que sea completa y no se doble. Posteriormente hay que invertir la captura de la imagen de forma manual para facilitar la interpretación.

Actualmente no es necesario invertir la imagen manualmente ya que esta opción viene incorporada en el software de diferentes OCT como el 3D OCT-2000 (Topcon Inc, Tokyo, Japan), Cirrus de alta definición (Carl Zeiss Meditec Inc, Dublin, CA) o el RTVue (Optovue Inc, Fremont, CA) y se toma la imagen de la misma manera que sin EDI.

2.7.2.3 Swept-source OCT

La SS-OCT es un tipo de OCT de dominio espectral que emplea un patrón de escaneo mediante barrido rápido a través de un ancho de banda amplio. En vez de proyectar esta fuente de luz de una sola vez como la SD-OCT, utiliza un láser que barre rápidamente cubriendo todo el espectro de frecuencias. La luz reflejada por el ojo es capturada por un fotodiodo que es mucho más rápido que la cámara utilizada en la SD-OCT.(174) Esto permite una velocidad de escáner de hasta 400.000 escáneres/segundo y elimina la disminución de señal dependiente de la profundidad que se observa con la SD-OCT.(177) El aumento de la velocidad de escáner supone menor tiempo de escaneo y una reducción de la distorsión de las imágenes producidas por los movimientos oculares, por lo que la calidad mejora y se pueden visualizar estructuras más finas (figura 14).(178)

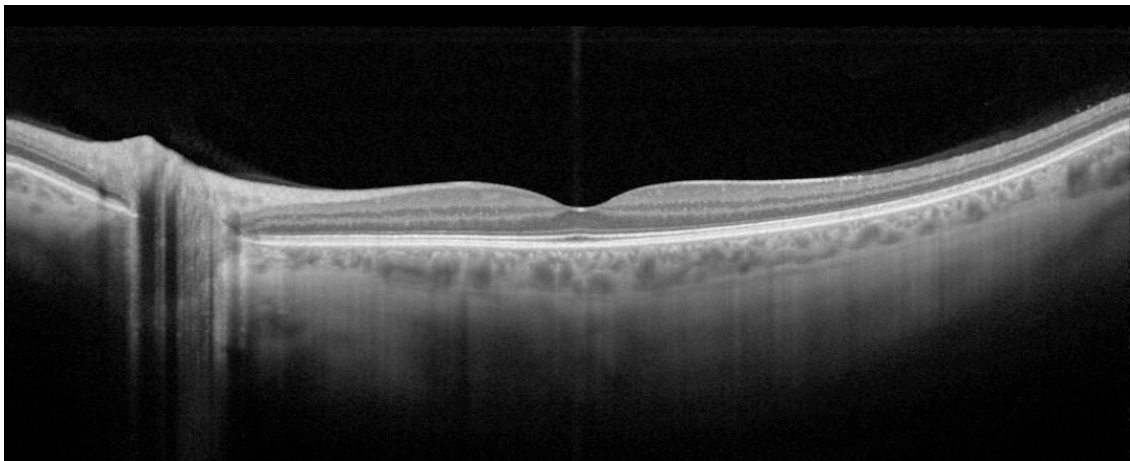


Figura 14. OCT SS. Corte horizontal de 12 mm centrado en fóvea en ojo sano.

Además, utiliza una fuente de luz con una longitud de onda de 1050 nm frente a la de 840 nm de la SD-OCT. Esto permite mejor penetrancia en los tejidos y se puede visualizar la coroides,(179) la lámina cribosa(180) y el ángulo de la cámara anterior.(181) Por el contrario, la SS-OCT visualizaría de forma menos definida la interfase vítreo-retiniana que la EDI-OCT.

2.7.2.4 En-face

Se trata de un nuevo método de reconstrucción automática de imágenes que combina la tecnología SD-OCT y la oftalmoscopia confocal. Produce cortes coronales o “C-scans” de tal manera que da una visión diferente de la mácula central mediante cortes en 2 dimensiones en cualquier punto de profundidad de la retina. La imagen confocal, que tiene correspondencia pixel a pixel con la imagen de la OCT, permite la comparación entre exámenes diferentes.

La OCT y el oftalmoscopio confocal producen escáneres transversales en el plano X-Y con una coordenada Z fija. Cambiando esta coordenada, se producen varios C-scans en diferentes profundidades de la retina.

Tras la captura de la imagen macular se realiza una reconstrucción tridimensional de los cortes transversales obtenidos. Sobre este cubo virtual se realizan cortes coronales finos que resultan en los C-scan o “En face” OCT (los B-scan derivan de los cortes sagitales y transversos).

Esto permite un análisis por capas de la retina, EPR y coroides desde una perspectiva diferente. La OCT no compensa la curvatura del ojo por lo que varias diferentes capas están presentes en el mismo corte.

Mediante este método es posible visualizar las diferentes capas de la coroides: membrana de Bruch, coriocapilar, capa de Sattler o de vasos coroideos pequeños y medianos, capa de Haller o de vasos coroideos grandes y la supracoroides. (182)

2.7.2.5 OCT en la coroidopatía central serosa

La OCT se ha convertido en la herramienta básica para el diagnóstico y seguimiento de la CCS. La característica principal de la CCS es la presencia de LSR. Con la OCT podemos observar también un alargamiento de la capa de los fotorreceptores en la zona del DNS (figura 15), siendo más frecuente cuando se acompaña de precipitados blanco-amarillentos en fondo de ojo.(183) Estos precipitados se visualizan en la OCT como puntos hiperreflectivos justo debajo de la retina desprendida,(184) aunque algunos autores los han descrito también en las propias capas retinianas.(185) En casos muy avanzados se puede observar quistes intraretinianos y una disminución o desaparición de los segmentos externos de los fotorreceptores.(186)

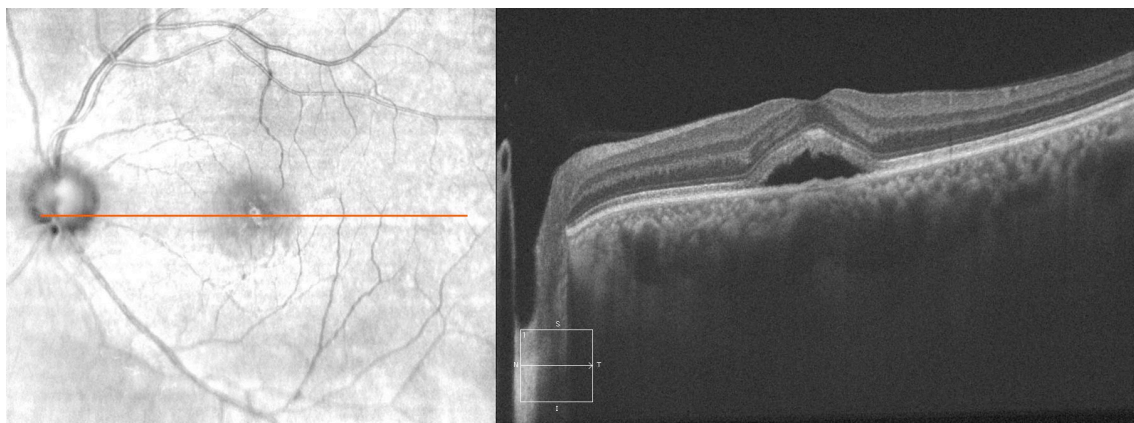


Figura 15. SLO con corte horizontal centrado en fóvea. OCT-EDI en CCS aguda: Elongación de los fotorreceptores.

En cuanto al EPR, están descritos desprendimientos del epitelio pigmentario de la retina (DEP) entre un 53-100% tanto dentro como fuera del DNS (figura 16).(185,187)

Son más frecuentes en las formas crónicas y se corresponden con las zonas de hipermeabilidad coroidea en la ICG.

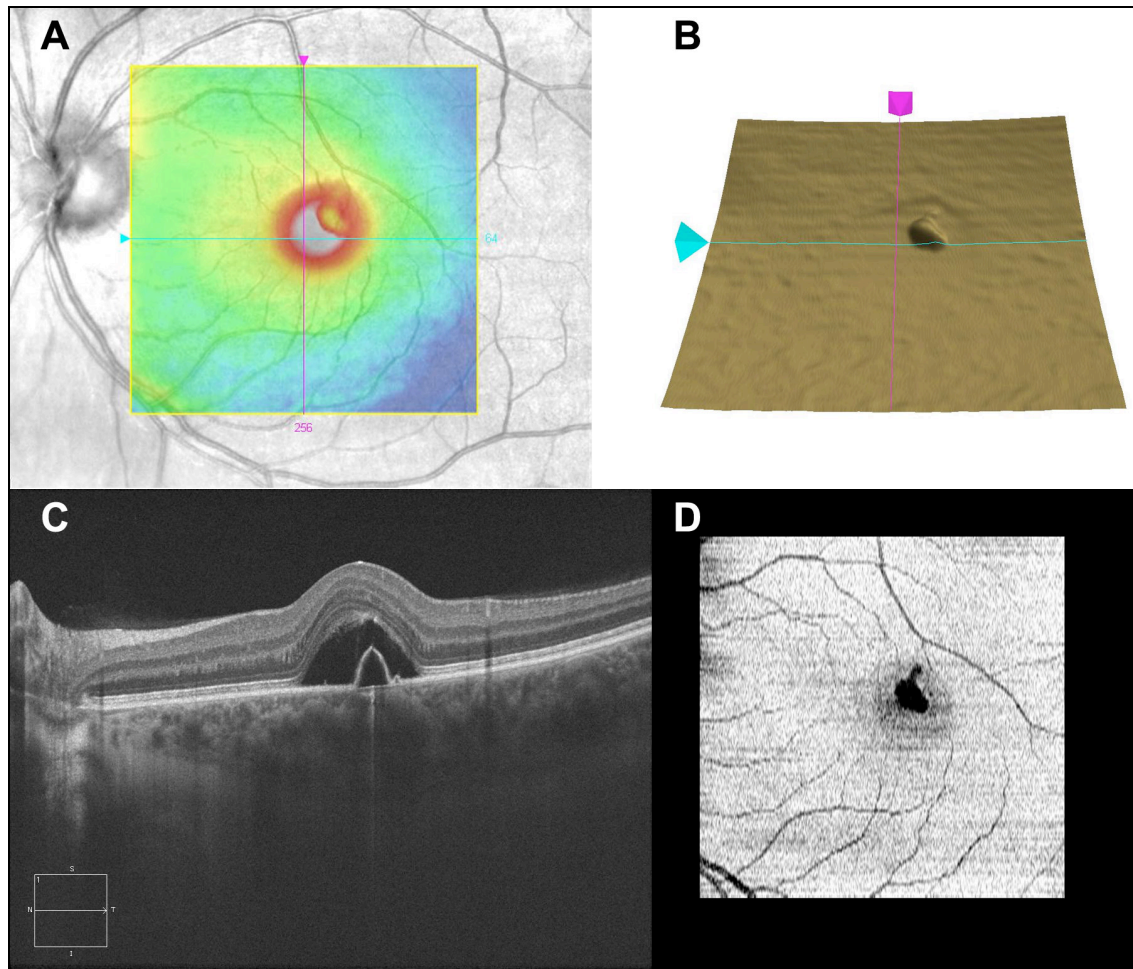


Figura 16. OCT en CCS aguda: DEP. Mapa grosores maculares superpuesto al SLO (A). Mapa tridimensional de la capa EPR (B). OCT-EDI. Corte horizontal de 9 mm subfoveolar con DEP dentro del DNS (C). OCT Modo “En face” correspondiente a capa del EPR (D).

También se pueden observar en la OCT atrofia o hipertrofia del EPR (figura 17) y microroturas del EPR. Combinando la OCT con la AFG, varios autores encontraron una elevación del EPR o DEP en el sitio de fuga.(188)

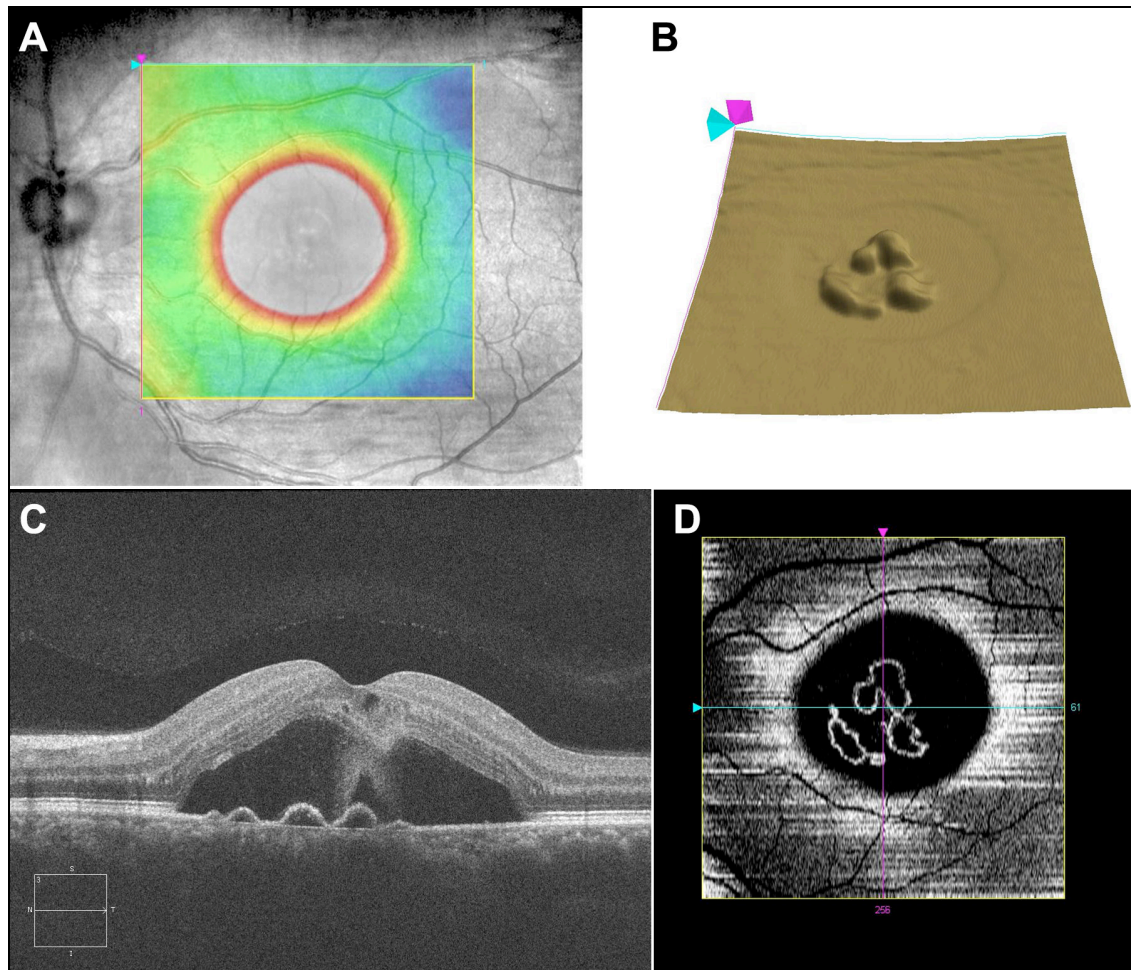


Figura 17. OCT en CCS aguda: alteraciones EPR. Mapa grosores maculares superpuesto al SLO (A). Mapa tridimensional de la capa EPR (B). Corte horizontal de 9 mm subfoveolar con pequeños DEP, alteraciones del EPR y material denso dentro del DNS (C). OCT Modo “En face” correspondiente a capa del EPR (D).

Las evoluciones más recientes de la OCT, como el EDI y la SS-OCT, han permitido el estudio de la coroides en esta patología con numerosas publicaciones sobre el tema. Así Imamura y cols.(189) describieron un aumento del grosor coroideo en los ojos con CCS (figura 18). También se ha observado un aumento en los ojos adelfos, aunque en menor proporción que los afectado por CCS.(190) Este engrosamiento resulta de la dilatación focal o difusa de los vasos coroideos de gran tamaño. En cambio, la capa más interna de la coroides, compuesta de vasos de pequeño y mediano calibre, se

encuentra disminuida respecto a áreas adyacentes. En los ojos adelfos este engrosamiento de la coroides es generalizado en todas las capas.(191)

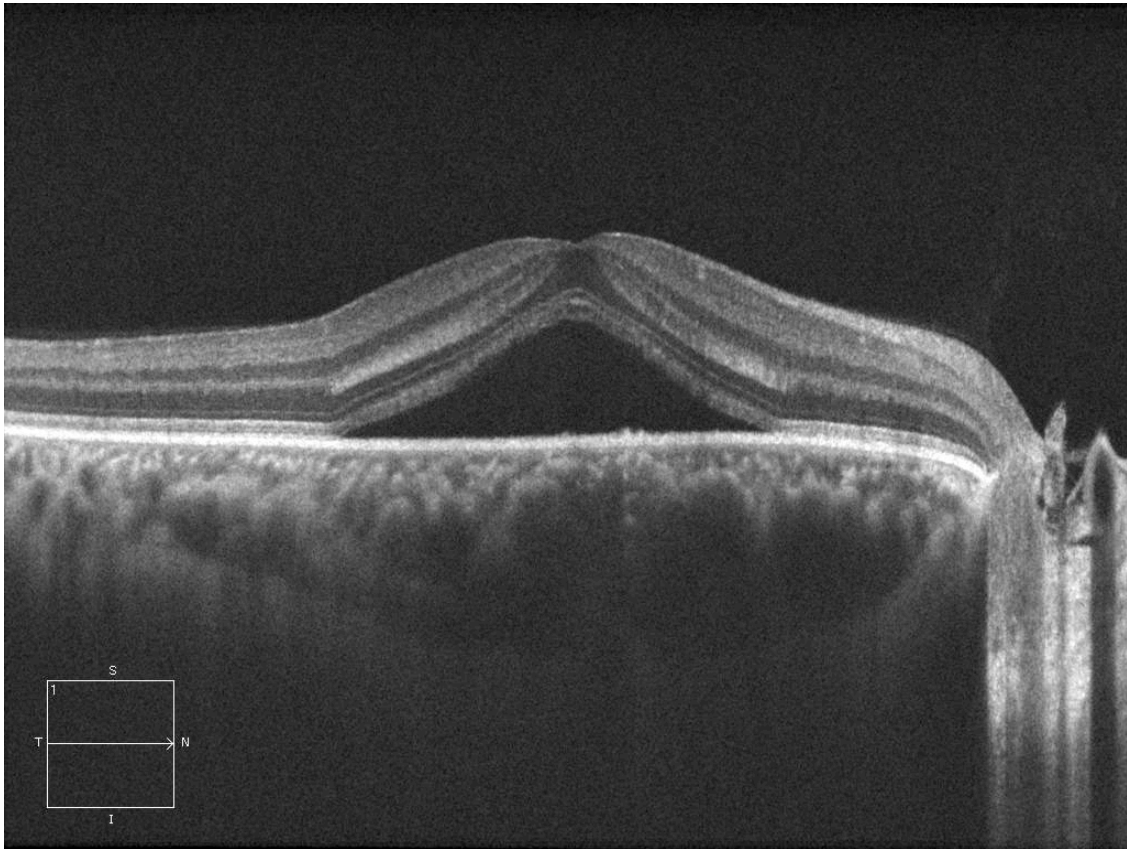


Figura 18. OCT-SD EDI en CCS aguda: aumento del grosor coroideo.

Existe una limitación en la comparación de medidas del grosor coroideo debido al cambio atribuido a la edad, longitud axial, defecto refractivo y sexo.(189,192–196) Además, la medida se realiza de forma manual por lo que pueden existir diferencias intra e interobservador.(197) Por ello, no hay un convenio acerca de cual es el límite a partir del cual se considera la coroides engrosada.

Lehman y cols.(198) propusieron que una coroides en sujetos sanos mayor a 395 micras podría ser una condición heredada que podría predisponer a desarrollar CCS. Recientemente se han descrito diferentes métodos para una medición automática de

la coroides.(199,200) Por último, se ha descrito una mayor prevalencia de excavaciones focales coroides en sujetos con CCS.(201)

2.7.3 Autofluorescencia de fondo de ojo

La autofluorescencia de fondo de ojo (AF) es una técnica de imagen no invasiva que se basa en la propiedad autofluorescente intrínseca de los productos del metabolismo de los segmentos externos de los fotorreceptores, especialmente la lipofucsina, que se acumula en las células del EPR.(202) Ésta contiene diversos fluoróforos (como el bisretinoide piridinium A2E) que emiten luz cuando son estimulados con una longitud de onda específica.

De esta manera, para obtener las imágenes se utiliza un retinógrafo que emite una luz a través de un filtro excitador azul (510-580nm) que excita los fluoróforos de la lipofucsina. Éstos emiten una luz de mayor longitud de onda al ser excitados que es captada por la cámara del retinógrafo. Para no captar la fluorescencia del cristalino se utiliza un filtro barrera amarillo-verdoso (650-735nm).

La AF con longitud de onda cercana al infrarrojo (NIR-AF) es otra modalidad que ha surgido en los últimos años sobre todo enfocado a la investigación. Mientras que la autofluorescencia con longitud de onda corta (SW-AF) estudia la lipofucsina del EPR, la NIR-AF obtiene imágenes de la autofluorescencia emitida por la melanina presente en el EPR y la coroides.(203) Para ello es necesario una luz excitadora con una longitud de onda de alrededor de 780 nm con un filtro barrera que permita el paso de luz por encima de los 810 nm.

La SW-AF nos da información sobre el estado del EPR al originarse las imágenes por la autofluorescencia de la lipofucsina presente en él. Por lo tanto, la lipofucsina nos da

una medida indirecta de la actividad metabólica de las células del EPR mostrándonos el amplio espectro de formas de la CCS.

En la CCS aguda, la AF puede mostrarse inalterable en los primeros meses(204) o mostrar una autofluorescencia disminuida debida al propio DNS y/o a la elongación de los segmentos externos de los fotoreceptores.(205) Tras estas primeras semanas, se hace visible una hiperautofluorescencia gradual que delimita el DNS(206) y que puede ser acompañada por puntos hiperfluorescentes dentro del DNS, más acentuados inferiormente.(206) Estos se corresponden con los depósitos amarillentos subretinianos observados en el fondo de ojo y los puntos hiperreflectivos en las capas externas de los fotoreceptores vistos en la OCT.(205) Estos depósitos representarían los macrófagos hinchados tras fagocitar los segmentos externos de los fotoreceptores.(183) No obstante, no todos los depósitos muestran autofluorescencia por lo que algunos podrían estar compuestos de lípidos y fibrina.(139) Mientras que la hiperautofluorescencia de los bordes de la DNS suele desaparecer con la resolución del mismo los depósitos hiperautofluorescentes pueden persistir.(158)

Recientemente se ha propuesto que esta hiperautofluorescencia granular persistente podría originarse de la pérdida de los segmentos externos de los fotoreceptores, que en condiciones normales bloquean parcialmente la autofluorescencia del EPR por los ftopigmentos opsina y rodopsina.(207)

Varios autores observaron una hipoaufluorescencia en el punto de fuga angiográfico entre el 70 y 100% de las CCS agudas (figura 19), lo que apoyaría la tesis de un defecto del EPR en esa zona.(186,208,209) En las recurrencias, el punto de fuga suele ser diferente a los episodios previos pero se localiza en la vecindad debido a una debilidad del EPR en esa zona.(40)

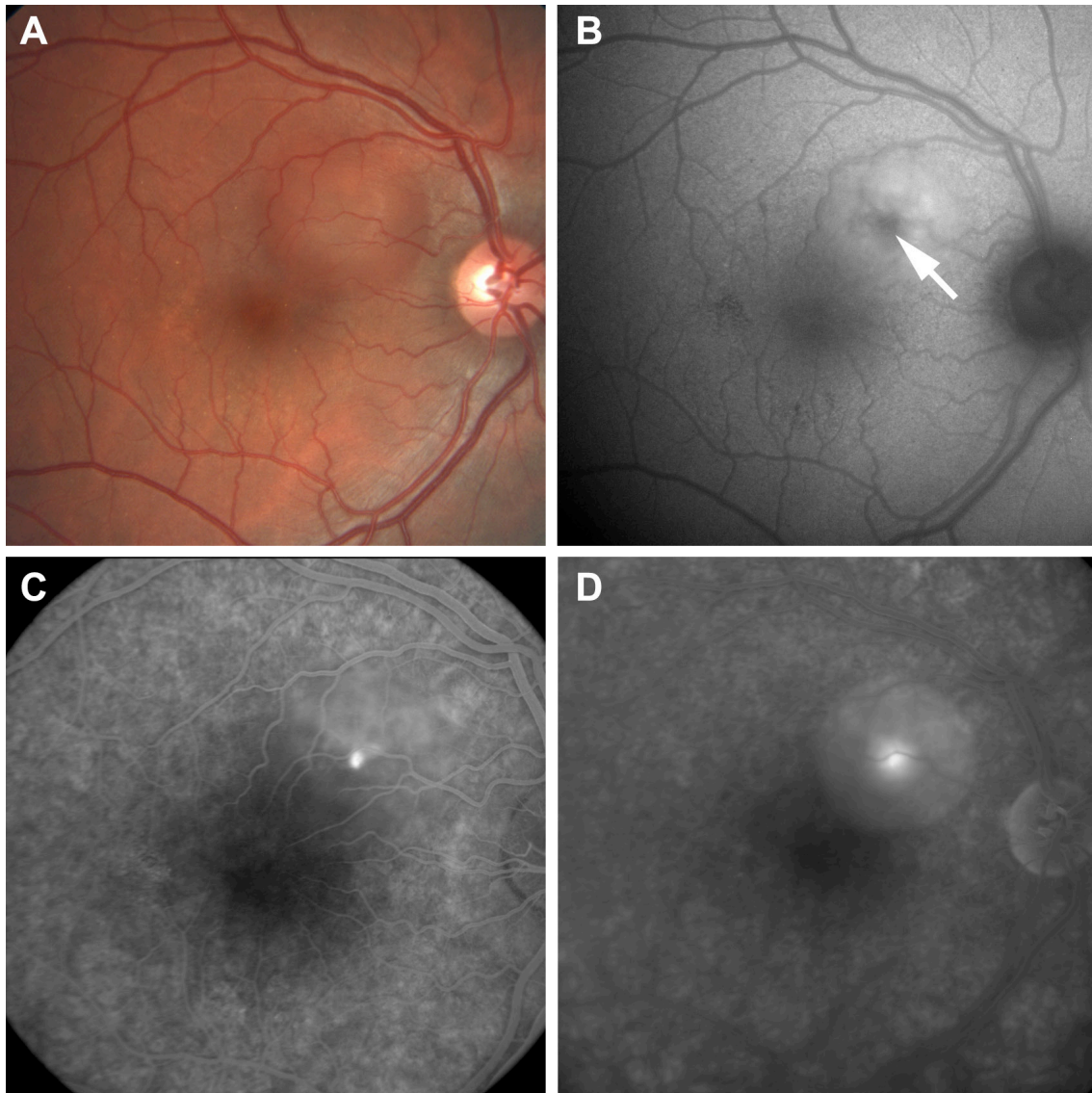


Figura 19. Autofluorescencia en CCS aguda. Retinografía a color (A). Autofluorescencia con DNS hiperautofluorescente y punto hipoauflorescente (flecha blanca) correspondiente con el punto de fuga angiográfico (B). AFG en tiempos precoces con punto de fuga hiperfluorescente (C). AFG en tiempos tardíos con punto de fuga y relleno de bolsa de DNS (D).

En las formas crónicas, la AF muestra un patrón mixto de hipo e hiperautofluorescencia (figura 20). Imamura y cols. clasificaron estos cambios como hipoauflorescencia granular, confluyente o hiperautofluorescencia.(210) Las zonas hipoauflorescentes se corresponden con áreas de atrofia geográfica y daño crónico

del EPR. En ocasiones, se pueden observar tractos hipoautofluorescentes gravitacionales que descienden desde la papila o la mácula y se corresponden con los movimientos crónicos del LSR residual.(211) La periferia de estos tractos, o el interior si es muy reciente, pueden mostrar hiperautofluorescencia aunque la pierden con los años si no hay nueva actividad.(158)

Imamura y cols. observaron una correlación entre la hipoautofluorescencia granular o confluyente de la mácula y una edad avanzada con una disminución de la AV.(210) Así, la AF puede ayudar en la selección de pacientes que se podrían beneficiar con el tratamiento con láser, siendo aquellos con mayor hipoautofluorescencia central los menos adecuados.(212)

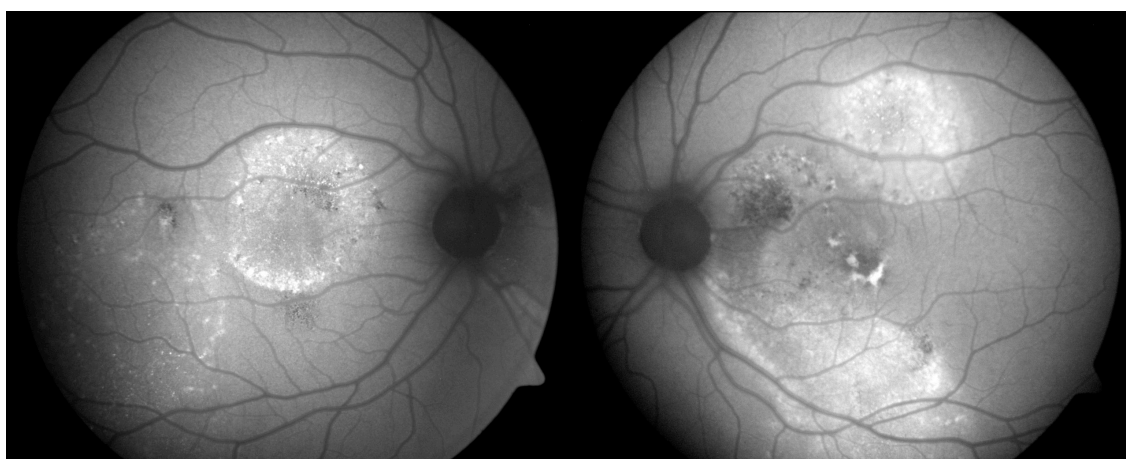


Figura 20. Autofluorescencia en CCS crónica bilateral. Áreas de atrofia de EPR (hipoautofluorescente), moteado hiperfluorescente y zonas en forma de reguero.

Por último, la AF ayuda a distinguir aquellos casos agudos de los recurrentes, los cuáles presentarían cambios en el EPR más extensos que los primeros. Además, los ojos adelfos de los casos unilaterales pueden presentar alteraciones del EPR debido a episodios extramaculares asintomáticos. Los cambios en la AF serían variables, con hiperautofluorescencia de las lesiones más nuevas e hipoautofluorescencia de las más

antiguas, que podrían estar asociados con los puntos hiperautofluorescentes.

2.7.4 Angiografía fluoresceínica

La AFG es la técnica que tradicionalmente se ha utilizado para el diagnóstico de la CCS. No obstante, su uso ha disminuido tras la aparición de la OCT. Actualmente, se utiliza como ayuda en el diagnóstico diferencial y en la planificación del tratamiento. La característica principal es la presencia de un punto de fuga que se expande bajo un DNS sin NVC.(213) En las fases tardías de la angiografía el DNS se vuelve hiperfluorescente de forma difusa y circular. Esto se acompaña de alteraciones del EPR en la AFG que pueden ser desde un punto bien definido de translucencia y fuga del EPR hasta áreas extensas de hipopigmentación irregular y zonas de bloqueo de la fluoresceína con o sin verdadera pigmentación.(152) Los DEP se observan como un relleno precoz hiperfluorescente que se mantiene en las diferentes fases.

En las formas agudas lo más frecuente es observar un sitio de fuga, más raramente dos o más, dentro o adyacente al DNS.(214) Esta fuga se puede presentar como puntos que aumentan de tamaño mínimamente durante la AFG(215) o según los patrones clásicos “en mancha de tinta” (figura 21), en la que un pequeño punto de fuga se expande progresivamente de forma circular, o “humo de chimenea”, en la que la hiperfluorescencia se extiende superiormente y luego lateralmente produciendo una imagen en forma de champiñón o de paraguas.

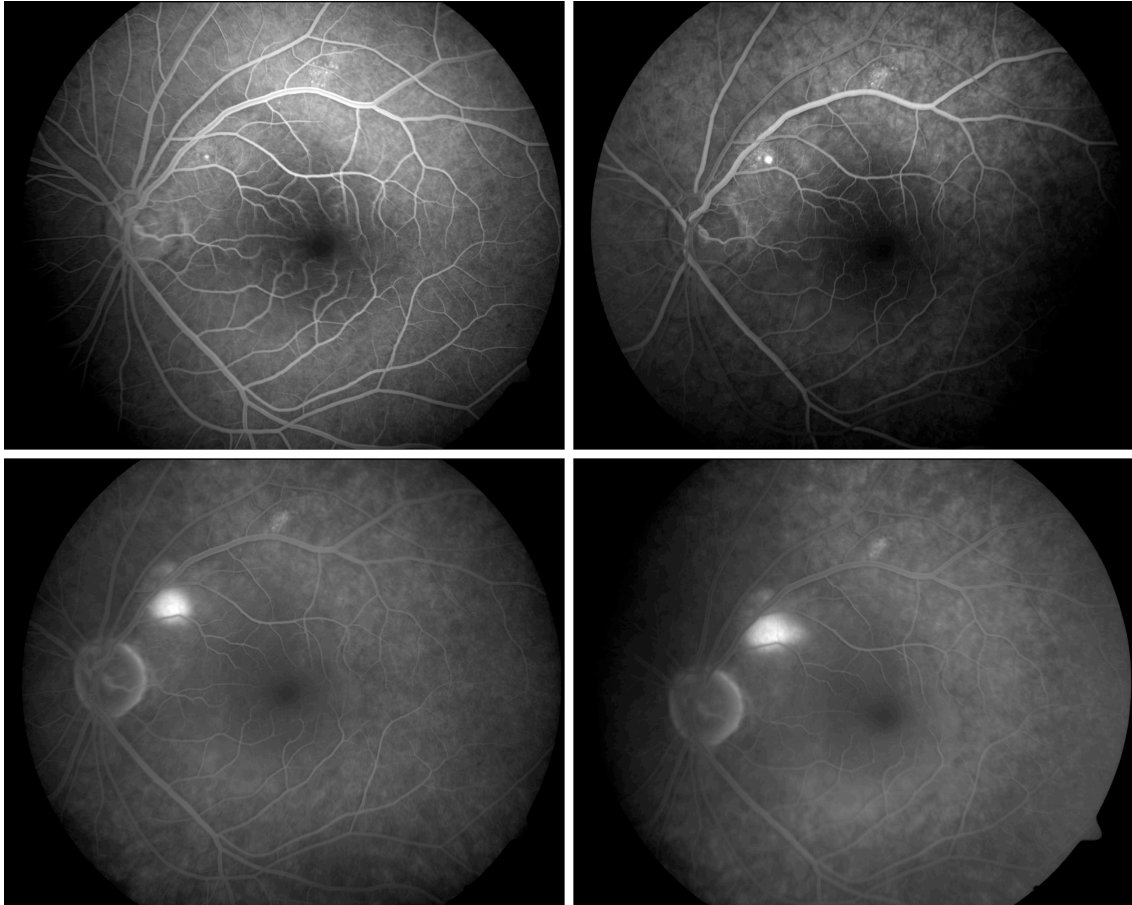


Figura 21. AFG en CCS: Patrón en mancha de tinta.

En la mayoría de trabajos es el patrón en mancha de tinta el más frecuente con frecuencias del 52-93%,(6,21,170,215–217) seguido del humo de chimenea (figura 22) en un 7-31% de los casos.(6,170,215,216,218) La mayoría de las fugas se encuentran en un anillo entre 0,5-1,5 mm del centro de la fóvea, menos del 10% en la fóvea y algo más del 10% más allá de 3 mm de la fóvea, siendo el cuadrante más afectado el superonasal.(6)

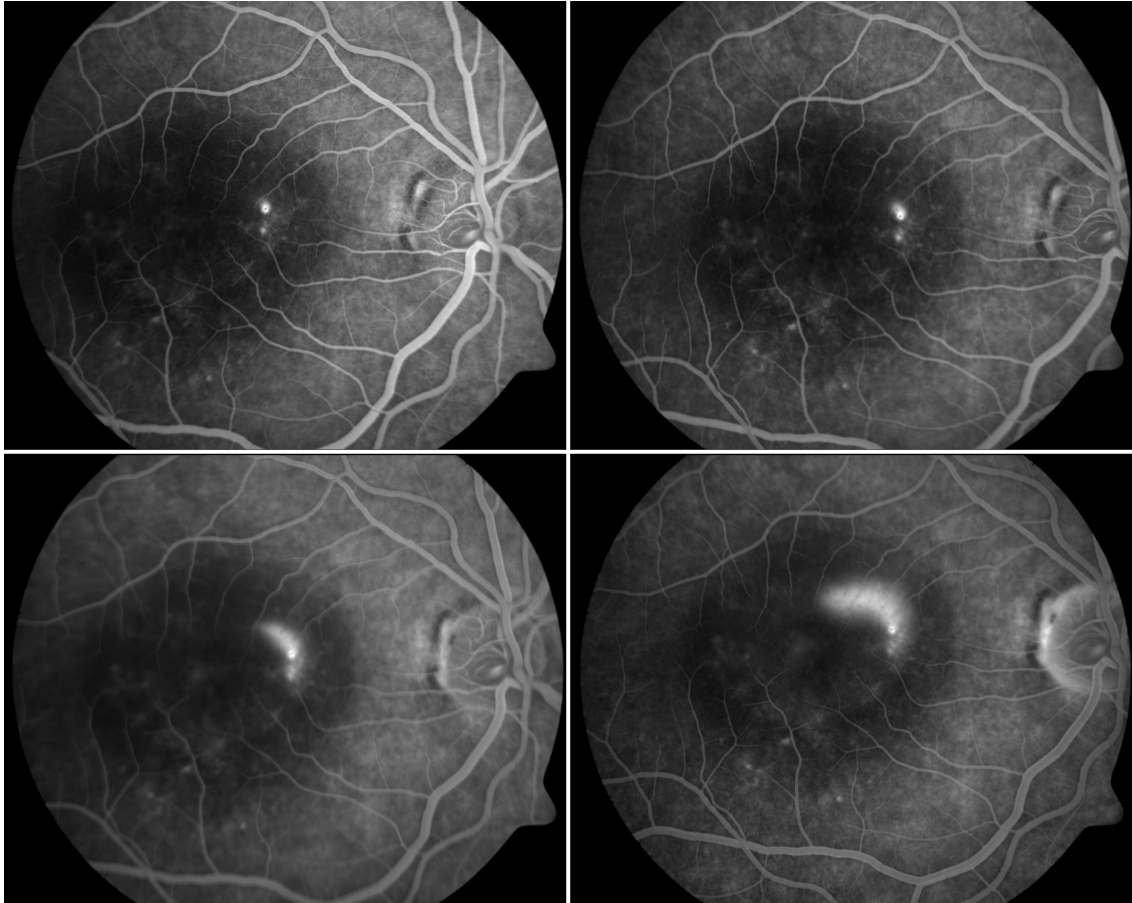


Figura 22. AFG en CCS: Patrón en humo de chimenea.

En las recurrencias se puede observar más de un sitio de fuga, pero el responsable del episodio se identifica en la AFG en el 80% de casos a 1 mm del punto de fuga primario.(6)

En las formas crónicas lo más típico son los parches granulares de hiperfluorescencia en fases tardías debido a los puntos de fuga múltiples producidos por los defectos difusos del EPR.

Tras la resolución del DNS, la AFG puede mostrar, tanto en ojos afectados como en adelfos, zonas de hiperfluorescencia por defecto ventana por la atrofia del EPR.

2.7.5 Angiografía con verde de indocianina

La ICG es utilizada para el diagnóstico diferencial de los casos complejos crónicos, para identificar la NVC secundaria a la CCS y como guía de tratamiento. También se emplea para el estudio de la fisiopatología de la CCS al ser una herramienta útil para valorar el estado de la circulación coroidea.

En las fases tempranas la ICG muestra áreas de hipofluorescencia debido al relleno tardío de la coriocapilar.(219)

En fases medias se observan áreas de hiperfluorescencia de bordes mal definidos y dilatación vascular (figura 23). Esta se atribuye a la hipermeabilidad vascular presente en la CCS.(220) Estas áreas focales están presentes en el 60% en los ojos adelfos.(221)

En fases tardías estas áreas pueden mantener o disminuir la intensidad o que se produzcan anillos de hiperfluorescencia por el desplazamiento centrífugo de la fluoresceína.(222) Varios autores han descrito que esta hipermeabilidad persiste incluso después de que el DNS se haya resuelto y que las recurrencias frecuentemente suceden dentro de esta área.(221,223) Por todo esto, se ha sugerido que la hipermeabilidad vascular coroidea como patogénesis de la CCS.

Tsujikawa y cols.(224) describieron un punteado hiperfluorescente en fases medias y tardías en el 93% de ojos con CCS y el 78% de los adelfos. Park y cols. encontraron una asociación de este punteado con un aumento del grosor coroideo en OCT, por lo que podría ser una manifestación de la hiperpermeabilidad coroidea.

Otros autores han descrito puntos hiperfluorescentes en ojos con CCS y sus adelfos(224,225) e hipofluorescentes alrededor del punto de fuga.(222)

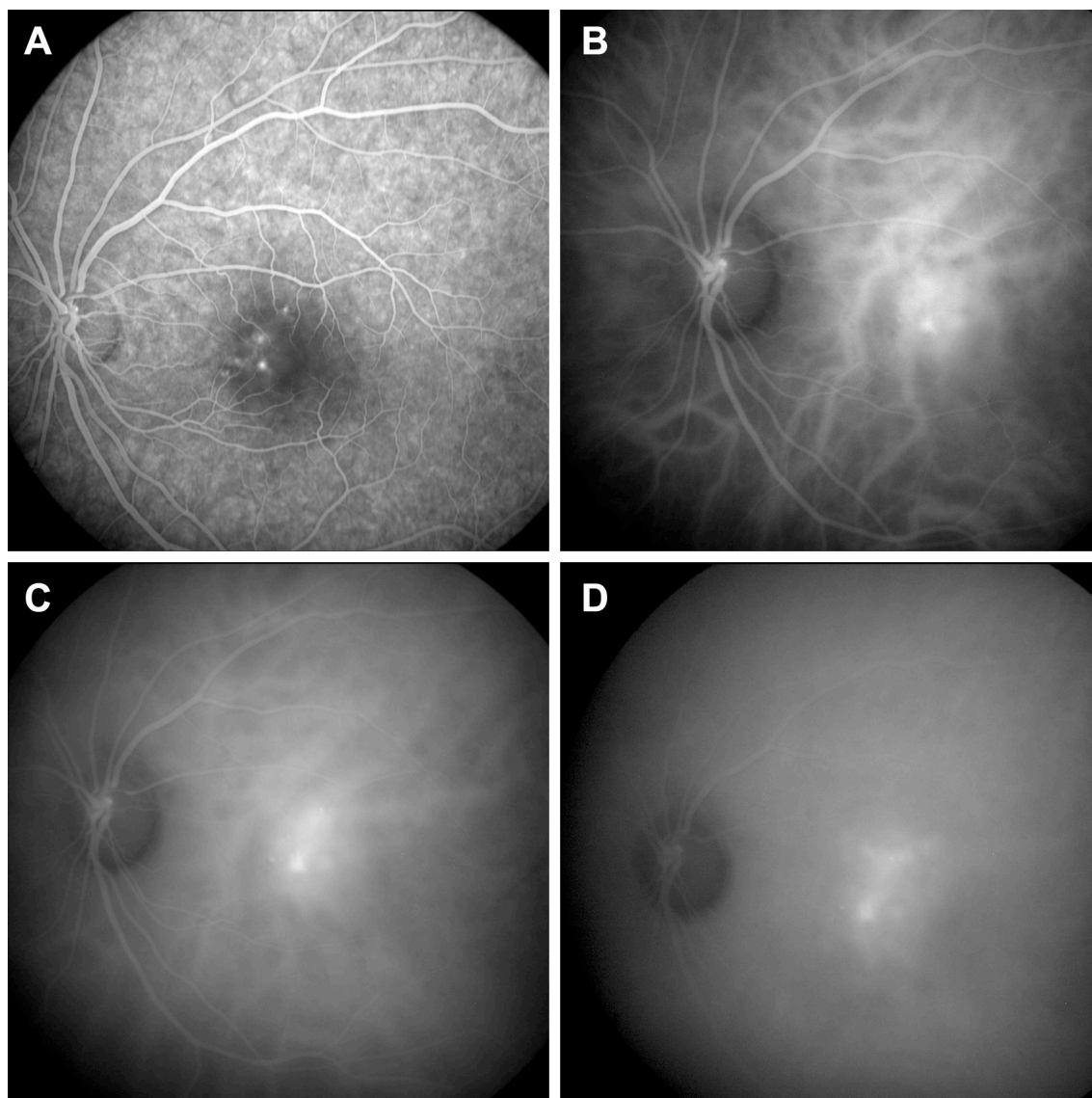


Figura 23. ICG en CCS. AFG (tiempos medios) con puntos de fuga perifoveolares (A). ICG (tiempos precoces) con dilatación vascular y punto hiperfluorescente correspondiente a fuga (B). ICG (tiempos medios) con hipermeabilidad vascular (C). ICG (tiempos tardíos) con puntos hiperfluorescentes (D).

2.8 Tratamiento

La CCS aguda es una enfermedad autolimitada en la que en más del 90% de los casos se produce una recuperación espontánea de la AV y reabsorción completa del LSR en los primeros 3-4 meses.(226) Puede persistir una leve disminución de la discriminación

cromática y de la sensibilidad al contraste.(152) Por ello, la observación es la actitud inicial más recomendable.

Un 33-50% de los pacientes con un primer episodio sufren una recurrencia(153,154) y alrededor del 10% 3 o más episodios.(4) Nicholson propone que habría que considerar el tratamiento en los siguientes casos(139):

- CCS con persistencia de LSR macular o de baja AV.
- Necesidad de recuperación visual rápida por motivos laborales o de otra índole.
- CCS en ojo adelfo no tratado con pobre resultado visual.
- Recurrencias múltiples.

2.8.1 Observación y eliminación de factores de riesgo

Como ya comentado previamente, un periodo de observación de 3 meses es considerado como aceptable para permitir la reabsorción del LSR.(226)

La asociación de la CCS con los corticoides ha sido ampliamente evaluada en el capítulo 2.4.4. Aunque no existen ensayos randomizados, dada la clara asociación existe consenso sobre la necesidad de abandonar los corticoides en cualquiera en cualquiera de las vías de administración. Existen varias series de casos con resolución de CCS tras su abandono.(227–229) Se observó en un estudio prospectivo no comparativo que en la mayoría de pacientes con CCS en tratamiento con corticoides, la retirada de estos se acompaña de resolución del DNS.(230)

La CCS ha sido asociada con numerosos factores de riesgo. Aunque el resultado de actuar sobre ellos no ha sido establecido sería recomendable tener en cuenta factores como el nivel de estrés o personalidades tipo A, SAOS o el uso de inhibidores de la 5-fosfodiesterasa.(105,118,143)

2.8.2 Fotocoagulación láser

La fotocoagulación con láser ha sido utilizada desde los años 70.(231) Los mecanismos de acción propuestos son el cierre del punto de fuga mediante la formación de una cicatriz, el reclutamiento de las células del EPR de alrededor favoreciendo el proceso de regeneración y la activación del EPR funcionante para bombear el LSR de vuelta a la coriocapilar.(155,232)

Se ha observado en estudios randomizados que el tratamiento con láser disminuye la duración del DNS, pero sin diferencias en AV a corto y largo plazo ni en el número de recurrencias.(155,213,233)

La fotocoagulación aumenta el riesgo de NVC y puede producir escotomas sintomáticos. Está descrito que la atrofia retiniana puede ser evitada si se reabsorbe el LSR antes de los 4 meses desde el inicio de los síntomas.(234) Por ello, la indicación principal de la fotocoagulación es para aquellos casos de CCS aguda que persisten más de 3-4 meses con fuga extrafoveolar bien definida en la AFG (figura 24).

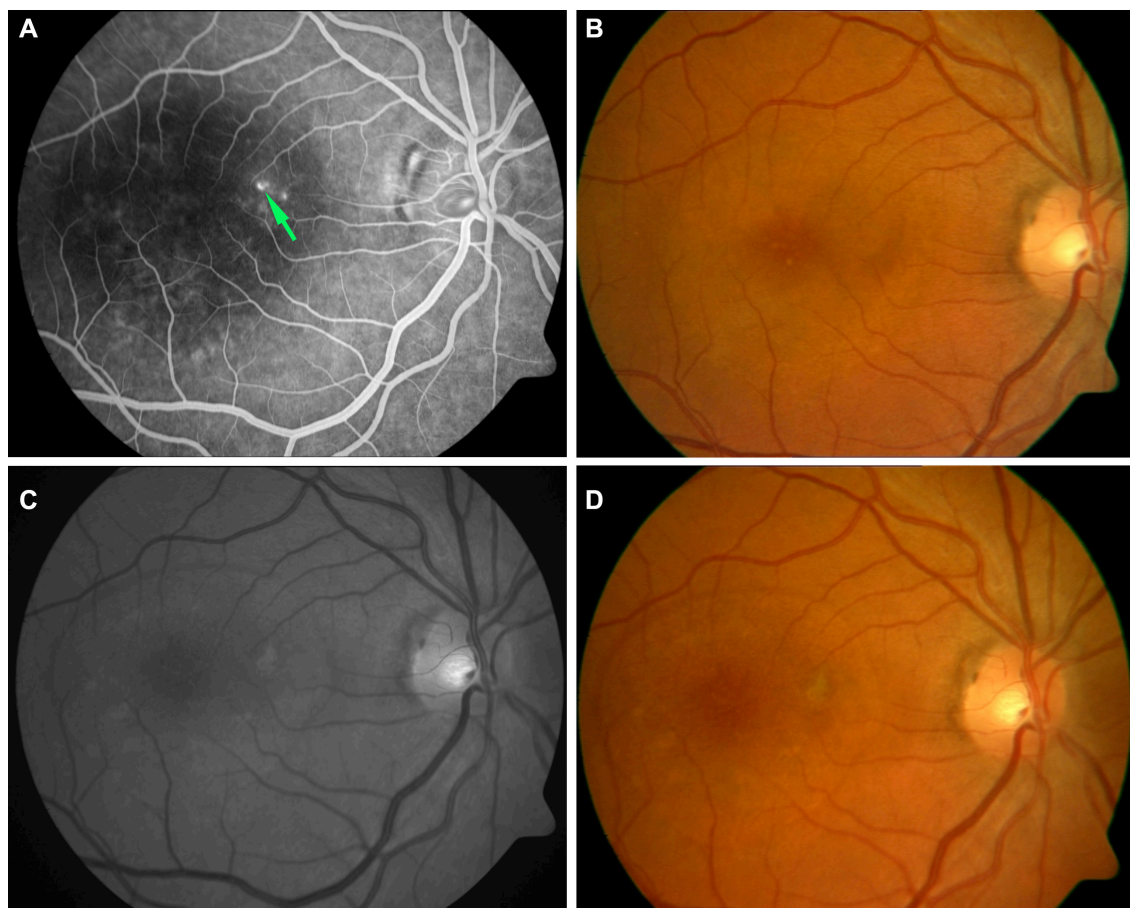


Figura 24. CCS tratada con fotocoagulación láser. A y B previo a fotocoagulación. C y D 1 mes post-fotocoagulación. AFG con flecha verde que indica punto de fuga donde se realizó la fotocoagulación láser (A). Retinografía a color (B). Retinografía con filtro verde con alteración del EPR en zona tratada (C). Retinografía a color (D).

2.8.3 Terapia fotodinámica

La terapia fotodinámica (TFD) ofrece una alternativa a la fotocoagulación ya que actúa directamente sobre hipermeabilidad coroidea causante de la CCS y se puede aplicar en las formas subfoveolares sin dañar los fotorreceptores como con la fotocoagulación.

Tras la inyección en sangre de verteporfina (Visudyne R, Novartis, Suiza) se estimula con luz de longitud de onda de 693 nm, de forma guiada con AFG o ICG, produciendo una liberación de radicales libres en la circulación coroidea que la ocluyen. Como consecuencia disminuye la hipermeabilidad vascular y la extravasación. (235,236)

INTRODUCCIÓN

Están descritas complicaciones como el desarrollo de NVC (2%), atrofia del EPR(4%) y la hipoperfusión de la coriocapilar (44%) y pérdida de AV(1,5%).(237,238) Por ello, la tendencia actual es utilizar menor dosis y menor tiempo de exposición.

Un meta-análisis reciente refiere que la TFD de mitad de dosis es superior al placebo en cuanto a mejoría de AV y resolución del LSR. Frente a fotocoagulación láser no había diferencias en la AV aunque la recuperación fue más rápida con la TFD. La TFD de baja fluencia sería igual de eficaz que la estándar y posiblemente con menos complicaciones.(239) Por último, la TFD es menos efectiva en aquellos casos que no presentan hiperfluorescencia en la ICG. No existen estudios a largo plazo que establezcan la seguridad, eficacia y tasa de recurrencias.

No obstante, el último meta-análisis de la “Cochrane Library” no establece un beneficio clínico importante a ninguna modalidad de tratamiento para los casos de CCS aguda al ser la evolución natural la resolución espontánea.(240)

2.8.4 Láser diodo micropulso

Este tipo de tratamiento utiliza múltiples pulsos de láser de corta duración (0,1-0,3 milisegundos) en vez de la energía continua del láser argón (100-2200 ms).(241) Utilizaría menores cantidades de energía minimizando los daños y además penetra más profundamente al ser las longitudes de onda más cortas (810 nm).(242) Por el contrario, esta modalidad no produce un quemado visible por lo que resulta más difícil saber si ha sido bien aplicado.

Se han obtenido mejores resultados con láser diodo frente a argón en cuanto a tiempo de recuperación visual y sensibilidad el contraste, pero sin diferencias en la AV

final.(243) No obstante, son necesarios más estudios para determinar la eficacia y seguridad de esta técnica.

2.8.5 Terapia transpupilar

No hay publicados estudios controlados a largo plazo con esta técnica. Un estudio no controlado ni ciego halló una mejoría de la AV y de la resolución del LSR frente a placebo.(244)

2.8.6 Anti-VEGF

Aunque los niveles de VEGF intraocular no se encuentran elevados en la CCS, hay varias publicaciones, la mayoría series de casos, con este tipo de tratamiento.(150) En un meta-análisis de 4 estudios, uno de ellos randomizado, no encontró mejoría significativa a los 6 meses de AV o grosor macular central comparado con placebo, TFD o fotocoagulación.(245) Por ello, solo estaría justificado su uso en los casos con NVC demostrada.

2.8.7 Medicación oral

No existe evidencia, o es de baja calidad, que apoye el uso de la medicación probada: terapia anti H. pylori,(141) antagonistas de los corticoides (mifepristona y ketaconazol),(246,247) betabloqueantes,(248) acetazolamida,(249) aspirina,(250) finasteride,(251) y antagonistas de los mineralocorticoides (espironolactona y eplerenona).(252,253)

JUSTIFICACIÓN

HIPÓTESIS

OBJETIVO

3 JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

3.1 Justificación

La CCS es una enfermedad caracterizada por DNS localizados principalmente en el área macular, secundarios a una o más lesiones focales en el EPR, que tiene su origen en la coroides. Es una retinopatía frecuente que causa pérdida de AV en adultos en edad laboral. El diagnóstico de la CCS tradicionalmente se confirmaba mediante AFG. El papel de la coroides en la CCS ha sido demostrado con el estudio mediante ICG. Pero estas técnicas requieren de midriasis farmacológica, son molestas e invasivas y no están exentas de posibles complicaciones.

En los últimos años las técnicas de imagen de fondo de ojo con filtros monocromáticos y la OCT han alcanzado una gran difusión en la práctica clínica. La OCT es una técnica sencilla, rápida e inocua que ha ido desplazando en el diagnóstico y el seguimiento de muchas enfermedades maculares a otras pruebas invasivas. Las nuevas mejoras tecnológicas de dominio espectral de alta penetrancia permiten obtener imágenes más rápidamente, con alta resolución y con capacidad de analizar la coroides.

Por estos motivos nos planteamos el uso de métodos diagnósticos sensibles y específicos, no invasivos y de fácil uso e interpretación como la OCT de alta penetrancia y la fotografía de fondo de ojo (color, filtro verde y AF) en el diagnóstico de la CCS.

3.2 Hipótesis

La OCT de alta penetrancia un método diagnóstico sencillo y eficaz que permite diferenciar la CCS de otras patologías de diagnóstico diferencial.

3.3 Objetivos

3.3.1 Objetivo principal

1. Evaluar la validez diagnóstica de la medición del grosor coroideo mediante la OCT de alta penetrancia para diferenciar la corioidopatía central serosa aguda de otras entidades de diagnóstico diferencial.

3.3.2 Objetivos secundarios

1. Describir las características epidemiológicas, la clínica y la evolución de los pacientes con CCS.
2. Describir los hallazgos de OCT- SD en los pacientes con CCS y su evolución.
3. Analizar el grosor coroideo en la CCS mediante EDI OCT:
 - a. Comparar con pacientes sanos y otras patologías
 - b. Valorar la evolución en el tiempo
 - c. Valorar la concordancia interobservador.
4. Valorar los hallazgos de técnicas de imagen de fondo en CCS y su evolución en el tiempo (retinografía a color, filtro verde y AF).
5. Estudiar los patrones de AFG e ICG en los pacientes con CCS.

MATERIAL y MÉTODOS

4 MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Diseño

Estudio transversal comparativo constituido por tres grupos: CCS, entidades de DD y sujetos sanos. La selección de pacientes y el seguimiento en el grupo CCS se realizó de forma prospectiva.

4.2 Estrategia de búsqueda bibliográfica

Se realizó una estrategia de búsqueda bibliográfica para responder a los objetivos del estudio. Se utilizaron los descriptores más adecuados en términos MESH: “Central serous chorioretinopathy”, “Sensibility AND Specificity”, “Tomography, Optical Coherence”, “Diagnosis, Diferencial” y por texto libre: “Central serous chorioretinopathy”, “Choroidal thickness”, “Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography”, “Swept-source Optical Coherence Tomography”. Se realizaron combinaciones de los términos con el fin de mejorar y equilibrar la sensibilidad y especificidad de la búsqueda, y se filtraron por los tipos de estudios más adecuados según las características de las preguntas y por los idiomas castellano, francés e inglés. Fueron seleccionadas un total de 303 referencias bibliográficas.

La búsqueda fue realizada en las siguientes fuentes de información: Cochrane Library, Medline en su versión electrónica PubMed y en Embase. Se consultaron los libros de ponencias, guías y comunicaciones de los congresos de la Sociedad Española de Oftalmología y la Sociedad Española de Retina y Vítreo, EURETINA (“European Society of Retina Specialists”), EVRS (“European VitreoRetinal Society”) y ASRS (“American Society of Retina Specialists”) de los últimos 5 años.

4.3 Periodo de estudio

Durante el periodo comprendido entre el 1 de septiembre de 2012 y el 1 de diciembre de 2015.

4.4 Población de estudio

El estudio se realizó en la Unidad de Oftalmología del Hospital Universitario Fundación Alcorcón (HUFA). El HUFA es una institución sanitaria publica que pertenece al Servicio Madrileño de Salud que nace para dar cobertura sanitaria al Área sanitaria 8 de la Comunidad de Madrid.

El Área 8 sur-oeste de la Comunidad de Madrid está compuesta por 23 zonas básicas de salud distribuidas en 3 distritos sanitarios: Móstoles, Alcorcón y Navalcarnero. Comprende una extensión de 954 Km², con una densidad de población de 420 habitantes/Km². El distrito sanitario de Móstoles, con sus 10 zonas básicas de salud y sus correspondientes centros de salud, tiene como referencia el Hospital de Móstoles; el resto del área (con una población aproximada de 220.000 personas), tiene como centro de atención especializada el Hospital Universitario Fundación Alcorcón.

Desde marzo de 2012, con el establecimiento del área sanitaria única, el HUFA da atención hospitalaria a la ciudad de Alcorcón, pasando la atención del resto de los municipios al Hospital Rey Juan Carlos de Móstoles.

Alcorcón es una ciudad del área metropolitana de Madrid en la Comunidad de Madrid, situada a 13 km de la capital en dirección suroeste. Con una extensión de 33,73 km², actualmente tiene una población de 169.773 habitantes (censo oficial INE 2013) en continuo crecimiento.

4.5 Criterios de inclusión

4.5.1 Coroidopatía central serosa

Pacientes diagnosticados de CCS aguda hasta un mes después del inicio de los síntomas, independientemente de la presencia de episodios previos de la enfermedad. El diagnóstico requirió de la presencia de líquido entre la retina neurosensorial y el EPR en la OCT y al menos un punto de fuga en la AFG.

4.5.2 Diagnóstico diferencial

Pacientes con presencia de LSR, asociado o no a DEP, en la OCT pero con exclusión del diagnóstico de CCS mediante AFG e ICG.

4.5.3 Controles sanos

Pacientes con una AV con su mejor corrección mayor de 20/30 y sin patología oftalmológica acompañante.

4.6 Criterios de exclusión

Fueron excluidos del estudio los sujetos que presentaban alguno de estos criterios:

1. Rechazo o no firma del consentimiento informado para la inclusión en el estudio o decisión de abandonar el estudio durante su desarrollo.
2. Presión intraocular mayor a 21 mmHg.
3. Error refractivo menor -3 dioptrías o mayor de +3 dioptrías en equivalente esférico.
4. Sujetos en los que no pudieran realizarse algunas de las pruebas diagnósticas debido a:

- a. Opacidad de medios que impidiesen la realización de OCT y/o fotografías de fondo de ojo: opacidades corneales, cataratas maduras, hemorragias vítreas, etc.
 - b. Falta de colaboración por parte del paciente.
5. Cirugía intraocular previa u otros tratamientos como TFD o inyección intravítrea de medicamentos (anti-VEGF, corticoides...).
 6. Sujetos con otra enfermedad ocular que pudiera comprometer la AV.
 7. Grupo con DNS (CCS o DD): Alergia o contraindicación para realización de AFG y/o ICGA .
 8. Grupo control: Alteración coroido-retiniana macular.

4.7 Recurrencias

Se definió como:

-CCS persistente: CCS aguda con duración del LSR mayor a 6 meses después del inicio de los síntomas sin nuevo punto de fuga angiográfico.

- CCS recurrente: Episodio de CCS aguda posterior a un episodio previo con resolución completa del LSR o episodio de CCS con duración del LSR mayor a 6 meses pero en el que se objetiva un nuevo punto de fuga angiográfico.

4.8 Muestra

4.8.1 Tamaño muestral

Para este estudio fue necesario realizar un estudio piloto para la estimación del tamaño muestral. Se realizaron medidas del grosor coroideo subfoveolar mediante OCT en una muestra inicial de 40 pacientes del grupo CCS y DD. Calculamos la curva ROC (Característica Operativa del Receptor) para seleccionar el punto de corte con máxima sensibilidad y especificidad. Para este punto de corte se obtuvo una sensibilidad del 76%. Con esta sensibilidad esperada, una razón enfermo/no enfermo de 2/1, para un nivel de confianza del 95% y una precisión del 15%, con unas pérdidas estimadas del 10%, se estableció el tamaño muestral necesario en 55 pacientes (36 CCS y 19 DD).

4.8.2 Tipo de muestreo

Los pacientes que cumplían los criterios de inclusión se reclutaron de forma consecutiva en el estudio hasta completar el tamaño muestral.

En los casos bilaterales de los grupos CCS y DD se escogieron los 2 ojos como patológicos, no siendo incluidos en las variables en las que se estudiaba el ojo adelfo.

Los sujetos del grupo control fueron escogidos de forma pareada al grupo CCS por sexo y edad. En este grupo se realizó una aleatorización para la elección de un solo ojo.

4.8.3 Fases del estudio

En todos los pacientes de los 3 grupos diagnósticos se realizó una exploración clínica completa. Además, los pacientes con CCS fueron seguidos durante un año realizándose 4 visitas más:

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Primera visita: Se realizó la toma de datos para la historia clínica, la firma del consentimiento informado, pruebas exploratorias básicas (MAVC, examen de polo anterior mediante biomicroscopía, presión intraocular, visualización de fondo de ojo por oftalmoscopia indirecta) y pruebas exploratorias complementarias (retinografías de fondo de ojo a color, con filtro verde y con filtro de AF, AFG, ICG y OCT).
2. Segunda visita (1 Mes): MAVC, retinografías de fondo de ojo a color, con filtro verde y con filtro de AF y OCT.
3. Tercera visita (3 meses): MAVC, retinografías de fondo de ojo a color, con filtro verde y con filtro de AF y OCT. En caso de no mejoría de AV o aumento del LSR en la OCT se repitió la AFG e ICG.
4. Cuarta visita (6 meses): MAVC, retinografías de fondo de ojo a color, con filtro verde y con filtro de AF y OCT. En caso de no mejoría de AV o aumento de LSR en la OCT se planteó la posibilidad de tratamiento o de observación.
5. Quinta visita (12 meses): MAVC, retinografías de fondo de ojo a color, con filtro verde y con filtro de AF y OCT. En caso de no mejoría de AV o aumento de LSR en la OCT se planteó la posibilidad de tratamiento o de observación.

4.9 Examen oftalmológico

4.9.1 Historia clínica

- a. **Datos epidemiológicos:** Edad, sexo y raza.
- b. **Motivo de consulta:** Se recogió la principal queja del paciente y se preguntó por la presencia de pérdida de visión, escotoma central, metamorfopsia, micropsia o alteración en la percepción de los colores.
- c. **Tiempo de evolución:** Desde el inicio de los síntomas hasta la primera valoración oftalmológica.
- d. **Antecedentes generales:** Aunque cualquier enfermedad o cirugía previa fue tomada en cuenta, incidimos en la presencia de estrés o trastornos de ansiedad, hipercortisolismo endógeno o exógeno, infección por H. pylori, SAOS y factores de riesgo cardiovascular.
- e. **Antecedentes oculares:** Presencia de alguna otra enfermedad ocular acompañante (especialmente retiniana) o cirugía ocular previa. También si había experimentado con anterioridad episodios de alteraciones visuales similares al motivo de consulta.
- f. **Antecedentes familiares de CCS:** Se preguntó si algún familiar había padecido la enfermedad.
- g. **Tratamiento actual:** Se incidió especialmente en la toma de medicamentos en los 3 meses previos al inicio de los síntomas (corticoides, antibióticos, antihistamínicos, simpaticomiméticos, inhibidores de la fosfodiesterasa, relajantes, hipnóticos, antidepresivos, etc.)

- h. Hábitos:** Se interrogó a los pacientes sobre el consumo de alcohol (nunca/esporádico/varias veces por semana/todos los días), tabaco (nunca/ menos de 10 cigarrillo/días / más de 10 cigarrillos/días) o drogas (si/no, tipo y uso coincidente con inicio de síntomas).
- i. Estrés:** Nivel del estrés referido por el paciente en el momento del inicio de los síntomas en una escala del 1 al 10.

4.9.2 Variables sociodemográficas

4.9.2.1 Sexo

A los hombres se les asignó el valor 0 y a las mujeres el 1.

4.9.2.2 Edad

Se recogió la fecha de nacimiento (día/mes/año) de cada paciente.

4.9.3 Evaluación general

4.9.3.1 Agudeza visual

Para la medida de la AV de lejos utilizamos el test *Logarithmic Visual Acuity Chart ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)*. Esta escala logarítmica LogMAR es la más utilizada para estudios de investigación ya que se considera más precisa que otros test de AV (Snellen o Sloan). Está diseñado de tal forma que el tamaño de las letras sólo varía entre las filas. Así, cada fila contiene cinco letras del mismo tamaño y el espaciado entre ellas es igual al ancho de una de ellas. El test utiliza la progresión logarítmica siendo la relación entre una línea y la siguiente de 0,1 unidades logarítmicas. La AV viene expresada por el logaritmo del mínimo ángulo resoluble

(LogMAR). El valor logarítmico se obtiene calculando el logaritmo del mínimo ángulo de resolución (MAR). Por ejemplo, en el caso de un paciente con una AV de la unidad, el MAR es igual a 1 minuto, por lo que el LogMAR es cero para esta AV. Los valores de AV en anotación logarítmica varían en pasos de 0,1 de una línea a otra. De esta manera, como cada línea contiene 5 letras cada letra tiene un valor de 0,02 unidades logarítmicas.

El procedimiento de medida se realizó monocularmente con su la mejor corrección posible e iluminación ambiente más la retroiluminación del test. Se contabilizó el número máximo de letras que el paciente era capaz de leer a una distancia de 4 metros. Se calculó el valor logarítmico restando al valor que le corresponde a la línea el número de letras que no consiguió percibir:

Valor LogMAR paciente = valor LogMAR línea correspondiente – (nº letras no percibidas x 0,02 unidades logarítmicas).

La escala del LogMAR comprende valores desde -0,1 a 1,0 en pasos de 0,1 de anotación logarítmica.

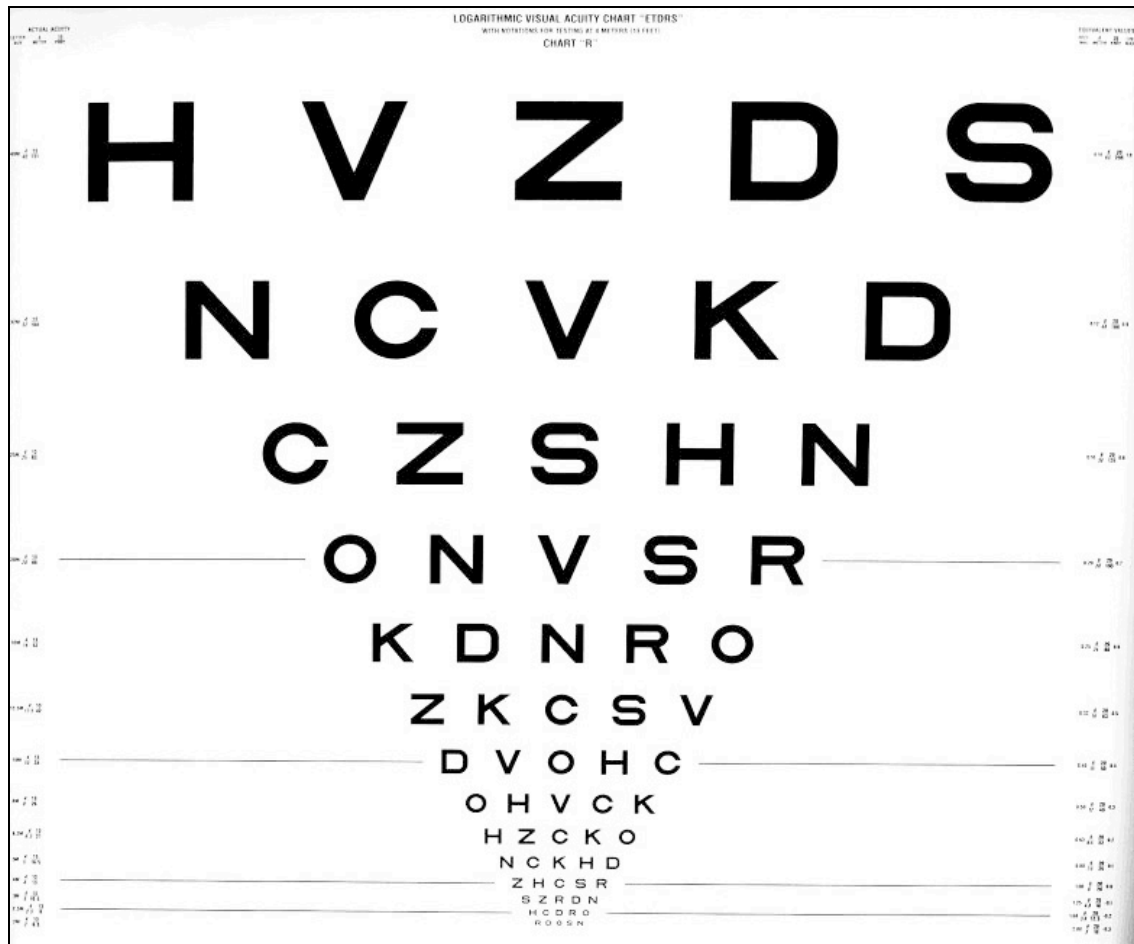


Figura 25. Optotipo ETDRS (escala LogMar)

4.9.3.2 Error refractivo

El error refractivo se valoró mediante autorefractómetro (Nidek, ARK-510A) obteniendo como resultado la refracción esfero-cilíndrica en dioptrías. Se utilizó la siguiente fórmula para la obtención del equivalente esférico en todos los casos:

$$\text{Equivalente esférico} = \text{Error esférico} + (\text{Error cilíndrico}/2)$$

4.9.3.3 Bilateralidad

Se analizó la afectación bilateral en los casos de CCS y de diagnóstico diferencial. En los casos bilaterales se escogieron los 2 ojos como patológicos, no siendo incluidos en las variables en las que se estudiaba el ojo adelfo.

4.9.3.4 Presión intraocular

La medida de la presión intraocular (en mmHg) se realizó con un tonómetro de aplanación Perkins Mk2 (Clement Clarke International) previa aplicación de fluoresceína y antibiótico tópico (Colicursí Fluotest 2,5 mg de fluoresceína sódica y 4 mg de oxibuprocaina clorhidrato) en el ojo a explorar.

4.9.3.5 Exploración del segmento anterior

Se valoró mediante lámpara de hendidura (Haag-Streit 900, Köniz, Suiza) la presencia de transparencia de medios (córnea y cristalino) y de enfermedades de segmento anterior que pudieran impedir la inclusión en el estudio.

4.10 Exploración de fondo de ojo

Las imágenes de fondo de ojo fueron realizadas con cámara con sistema óptico telecéntrico (Zeiss FF 450 IR plus) (figura 26), sistema de archivo y análisis digital (Visupac 451 (versión 4.4.4)) (Carl Zeiss Jena gMBH, Ophthalmic Instrument Division, Jena) (figura 27) con sistemas de medición incorporado y sistema operativo Windows 2000 profesional (Microsoft Corporation Inc.).

Para la toma de fotografías a color se utilizó una cámara de color de alta resolución de 3CCD: AZK5 (Características técnicas: anchura de pixel = 0,0054; resolución = 2588x1958) y para las fotografías en blanco y negro una cámara de alta resolución

MATERIAL Y MÉTODOS

Kodak Megaplug 1.6 (Características técnicas: anchura de pixel = 0,0049; resolución = 1280x1024), empleada con diferentes filtros (verde o libre de rojos y AF). Se realizaron en ángulos de 50° (11x) y 30° (19x). Las imágenes fueron obtenidas sin manipulación electrónica.

Todas las imágenes fotográficas de fondo de ojo fueron realizadas bajo midriasis farmacológica, empleando habitualmente 3 aplicaciones de colirio de tropicamida (Colicursí tropicamida, Alcon Cusi) y/o colirio de ciclopentolato clorhidrato (Colicursí ciclopléjico, Alcon Cusi).

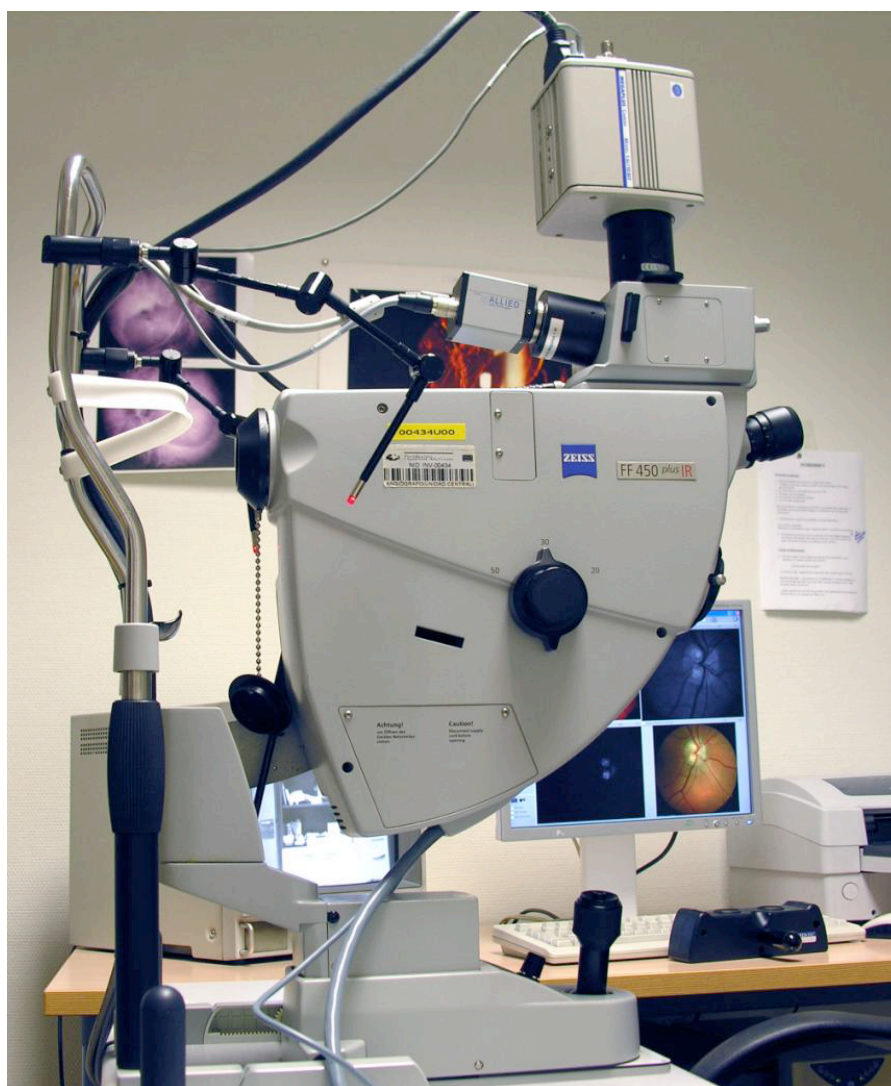


Figura 26. Cámara de fondo Zeiss FF 450 IR plus. Cámara de color 3CCD: AZK5. Cámara en blanco y negro se utilizó Kodak Megaplug 1.6.



Figura 27. Sistema de archivo digital Visupac. Visualización técnicas de imagen en paciente con CCS: retinografía color, filtro verde, autofluorescencia y angiografía fluoresceínica.

4.10.1 Estudio con fotografías a color

Se realizaron fotografías a color con la videocámara de alta resolución 3CCD: AVT ZK-S incorporada en el retinógrafo midriático en ambos ojos de los pacientes de los 3 grupos diagnósticos. Se analizó si se podía visualizar el DNS (sí/no), el DNS en cuanto a su extensión (área en mm²), localización (fuera de arcadas, polo posterior), afectación foveolar (sí/no), la presencia de depósitos granulares (sí/no) y la de DEP (sí/no). También se observó la presencia de alteraciones del EPR mono o multifocales en el ojo sintomático y en el adelfo; considerándose como tal las hiperpigmentaciones del EPR

en un área mayor a $\frac{1}{4}$ del disco óptico, pudiéndose ser esta mono o multifocal. Todas estas características se analizaron en todas las visitas establecidas.

4.10.2 Estudio con filtro verde

La fotografía monocromática con filtro verde (luz aneritra o libre de rojos) trabaja con longitudes de onda media (540-570 nm) y penetra las estructuras oculares hasta el EPR resaltando la vascularización retiniana y la capa de fibras nerviosas de la retina. Utilizamos este filtro para analizar las mismas características descritas en la fotografía a color.

4.10.3 Estudio con autofluorescencia

Esta técnica mediante la cual se valora el estado funcional del EPR se realizó utilizando un filtro azul excitador (longitud de onda 510-580nm) y un filtro amarillo-verdoso barrera (longitud de onda 659-735nm), sin inyección de colorante y con una cámara de alta resolución para blanco y negro (Kodak Megaplug 1.6). Esta combinación de filtros permite observar la AF traspasando la autofluorescencia del cristalino. Para evitar cualquier posible alteración, como ha sido descrito por otros autores las fotografías se realizaron previo al estudio con AFG o ICG. (211)

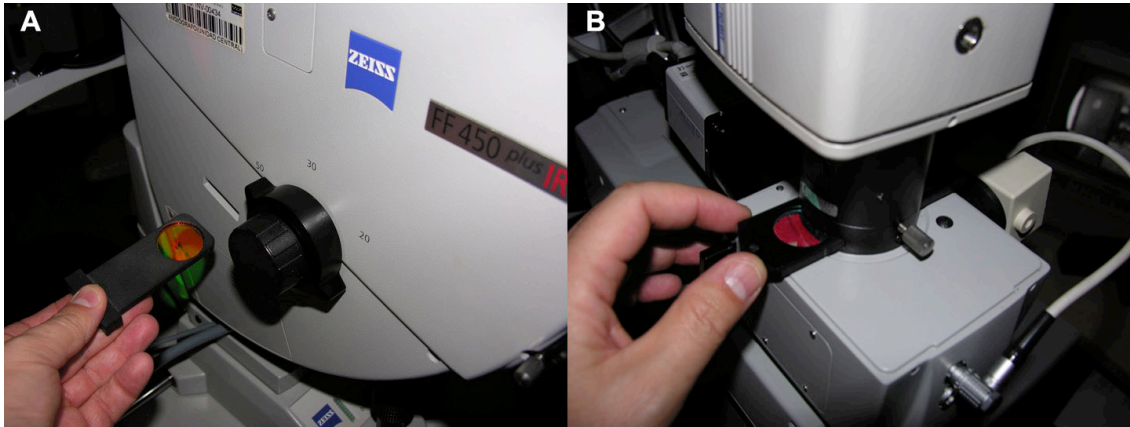


Figura 28. Filtros de autofluorescencia: colocación de los filtros de autofluorescencia excitador (A) y barrera (B).

Se analizó la autofluorescencia del DNS y sus bordes, de los depósitos granulares, y las alteraciones del EPR clasificándose como hipoautofluorescente, hiperautofluorescente o patrón mixto, el número de grupos de alteración del EPR y si existía alteración del EPR en los ojos adelfos. También se registró el tipo de autofluorescencia en los puntos de fuga, comprobado mediante superposición de imágenes con la AFG.

4.10.4 Estudio con angiografía fluoresceínica

En el grupo de pacientes con CCS se realizó esta prueba en visita de inclusión en el estudio y a los 3 meses en aquellos pacientes en los que no hubo mejoría sintomática o disminución del DNS en la OCT. En el grupo de diagnóstico diferencial se realizó en el momento de la visita confirmando el diagnóstico específico y descartando la CCS.

Para ello se utilizó una cámara de alta resolución para blanco y negro (Kodak Megaplug 1.6) utilizando filtros de AFG (azul excitador y amarillo-verdoso barrera). Previa firma de consentimiento informado, se inyectaba el contraste procediendo a la toma de fotografías desde ese momento hasta los 10 minutos posteriores.

Se analizó el número de puntos de fuga, su localización (Foveolar (500 micras de diámetro con la foveola como centro), nasal superior, nasal inferior, temporal superior

MATERIAL Y MÉTODOS

o temporal inferior) y el patrón (humo de chimenea, mancha de tinta o indeterminado).

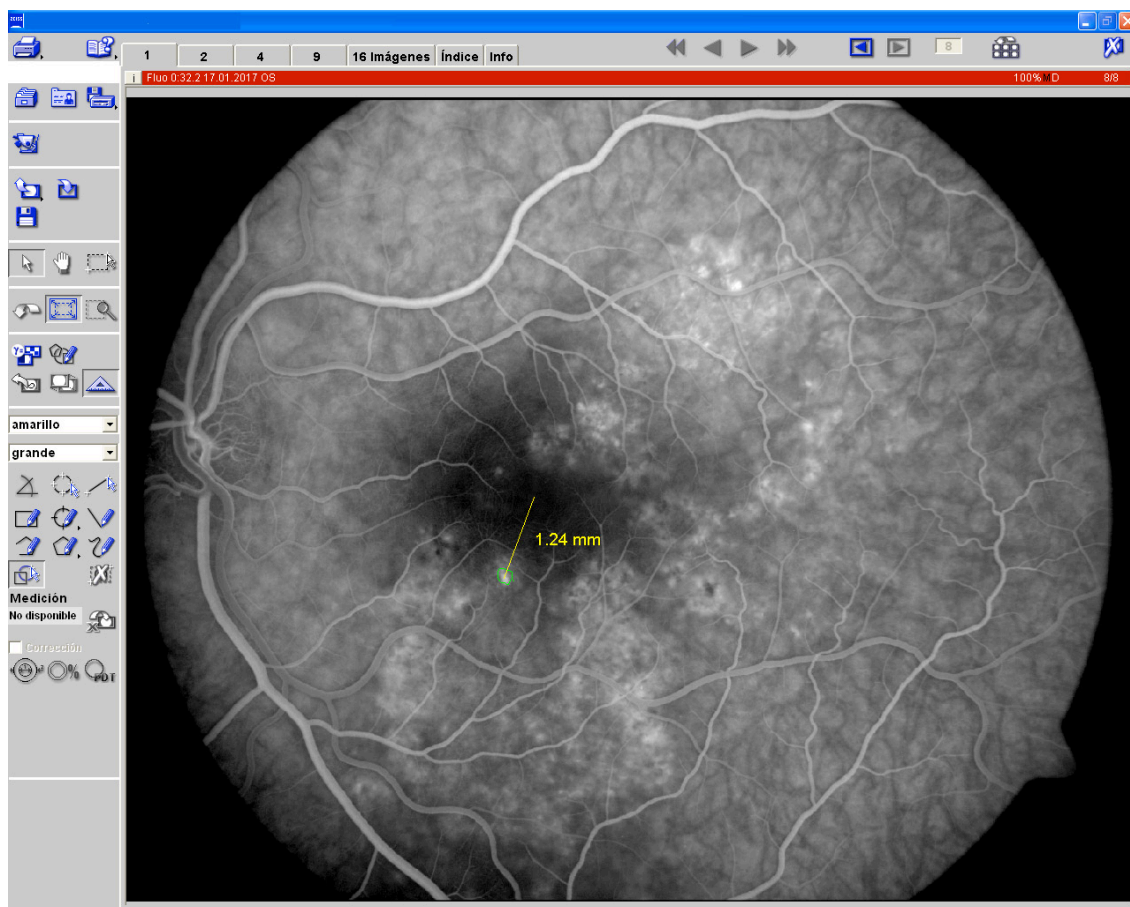


Figura 29. AFG en sistema VISUPAC. Localización de punto de fuga y medición de distancia a fóvea.

4.10.5 Estudio con angiografía con verde de indocianina.

Se realizó esta prueba en todos los pacientes con CCS y en aquellos de DD en los que era necesaria para su diagnóstico. Se analizó la presencia de dilataciones de los vasos coroideos, la visualización de los puntos de fuga y su número, la presencia de puntos hiper o hipofluorescentes y la hipermeabilidad coroidea alrededor del punto de fuga, fuera de esta zona y en el ojo adelfo.

4.11 Exploración con tomografía de coherencia óptica

El análisis tomográfico fue realizado con SD-OCT Cirrus con tecnología EDI (Carl Zeiss Meditec, Inc, Dublin, CA, USA, modelo 4000, versión del software 6.5.0.772). Todas las tomas fueron realizadas bajo midriasis por el mismo operador.

Se incluyeron sólo aquellas imágenes con una calidad de señal superior a 7, con una posición centrada del examen, sin artefactos y con una visualización clara de la coroides.



Figura 30. SD-OCT Cirrus, modelo 4000.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizaron 3 tipos de captura en todos los pacientes:

- “Macular Cube 512x128” (Cubo macular 512x128) (figura 31): Genera un cubo de datos mediante una cuadrícula de 6 mm y se adquiere una serie de 128 tomografías lineales horizontales, compuestas a su vez de 512 tomografías A cada una. Además, se obtienen dos tomografías (vertical y horizontal) de alta definición, compuestas por 1000 tomografías A. La resolución axial de este sistema es de 10 micras de tejido.
- “HD 5 line Raster” (Trama de 5 líneas de alta definición) (figura 32): 5 líneas paralelas horizontales de 6 mm, cada línea compuesta de 4096 tomografías A, separadas 0,25 mm, de modo que las 5 líneas cubren un ancho de 1mm.
- “HD 5 line Raster”, selección 1 sola línea, EDI: Trama de 1 sola línea horizontal de alta definición de 9 mm, centrada en fóvea, empleando el protocolo EDI de alta penetrancia para mejor visualización de la coroides.

Todas las capturas fueron realizadas con un adecuado centrado pupilar y enfoque de iris. Además se realizó la captura con previa optimización del “Scan” y con el modo “Eye-tracking” o de seguimiento de micro movimientos oculares activado.

En las visitas sucesivas se empleó:

- Repetición automática (“Auto-Repeat”): Repite los parámetros relevantes de posicionamiento a partir de una tomografía adquirida anteriormente para un paciente determinado.
- Alineación automática (“Auto-Alignment”): el instrumento coloca de manera dinámica el patrón de tomografía en el mismo lugar que la tomografía guardada anteriormente del mismo tipo para el mismo ojo.

4.11.1 Retina y epitelio pigmentario de la retina

Se utilizó para el análisis de las características de estas capas el protocolo de captura “Macular Cube 512x128” y el “HD 5 line Raster”. Además, se utilizó el análisis “En face” (figura 33) mediante el cual a raíz del cubo anteriormente nombrado se cambia el eje de coordenadas a Z obteniéndose de 30 a 60 cortes transversales a diferentes profundidades de la mácula. Se escogió la opción “RPE fit” dentro del protocolo “En Face” para una mejor visualización del EPR debido a que el software ajusta de forma más precisa la situación real del EPR.

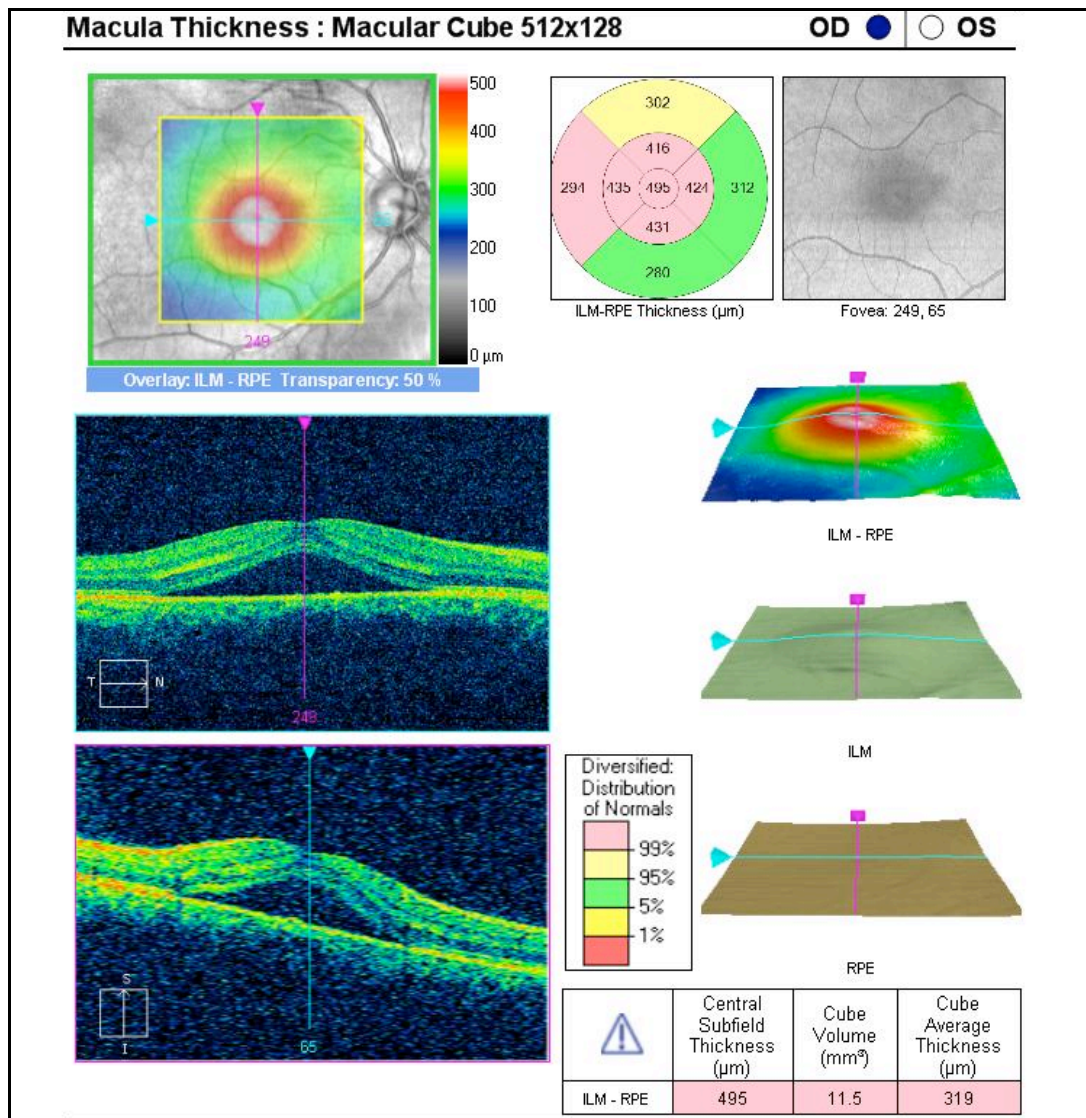


Figura 31. OCT en CCS. Protocolo “Macular cube 512X128”.

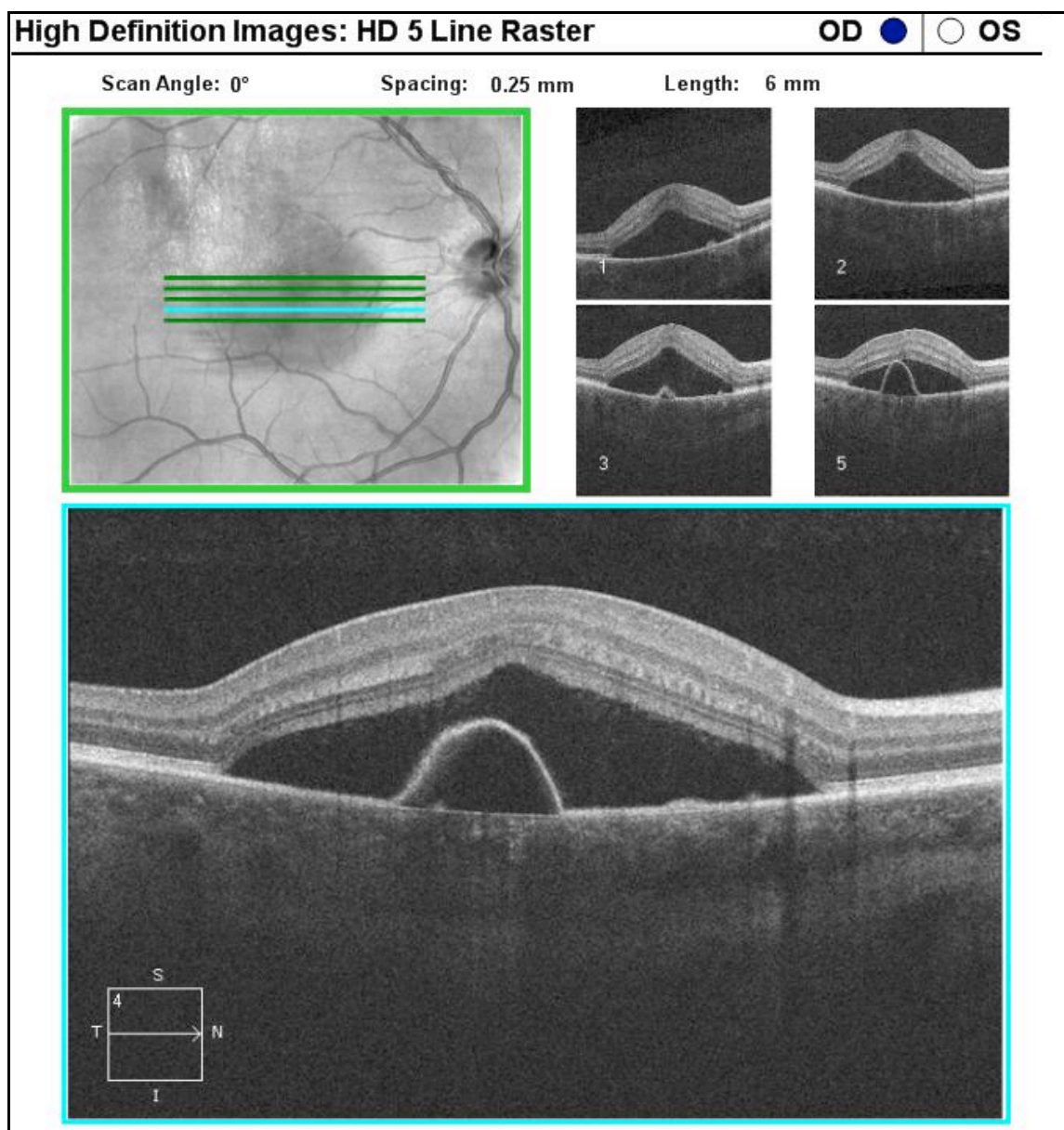


Figura 32. OCT en CCS. Protocolo “HD 5 lines Raster 6 mm EDI”.

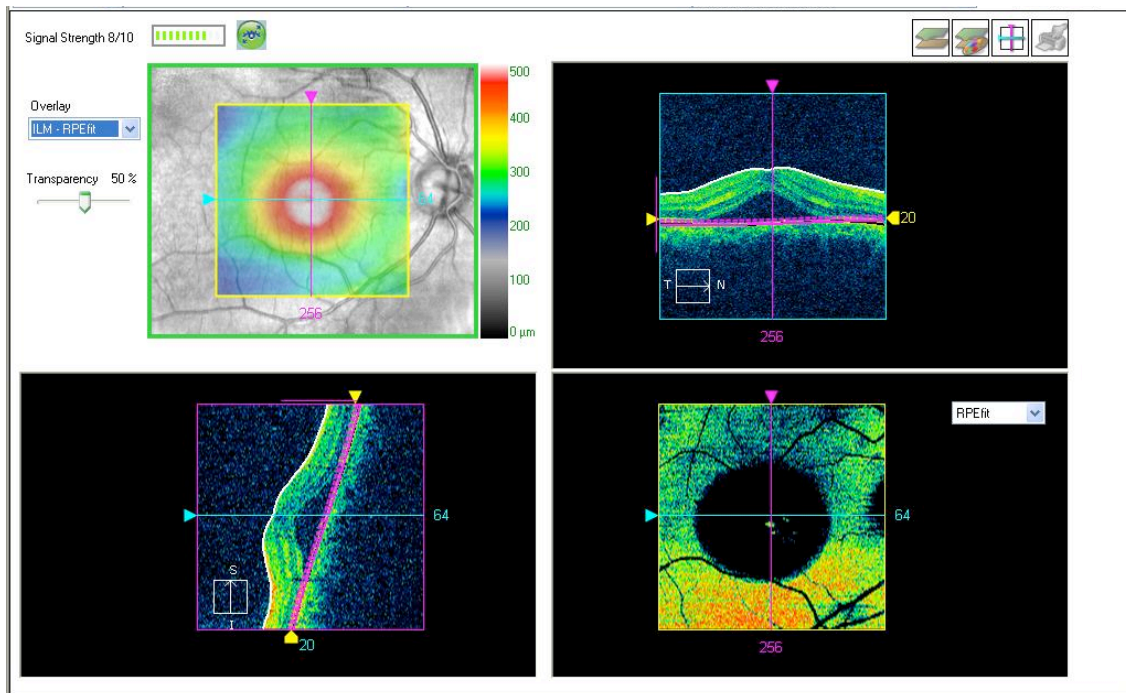


Figura 33. OCT en CCS. Análisis “En face”.

Mediante estos 3 protocolos nombrados se analizaron las siguientes variables:

- Presencia de depósitos hiperreflectivos en la retina interna (interno a la línea elipsoide o en ella), retina externa (externo a línea elipsoide), en LSR o sobre el EPR.
- Elongación de los segmentos externos de los fotorreceptores en la zona de DNS.
- Alteración del EPR en forma de DEP (único o múltiples pequeños y si dentro del DNS o fuera de él), EPR irregular o rotura del mismo.
- Estado del EPR en la zona coincidente con el punto de fuga: sin alteraciones visibles, irregularidad del EPR o presencia de DEP.
- Quistes intraretinianos.
- Afectación foveolar del DNS.
- Grosor retiniano central medido de forma automática por el OCT Cirrus seleccionando la parte central del mapa macular.

4.11.2 Coroides

Para el estudio de la coroides se analizó el protocolo de captura “HD 5 line Raster” con selección de una única línea horizontal de 9 mm, centrado automático en fóvea por fijación del paciente y con sistema EDI.

La medición del espesor coroideo se realizó según lo descrito por otros autores.(189,190) Se midió de forma manual mediante “calipers” (sistema incluido en el propio visor de imágenes de la OCT) desde la parte externa del EPR hasta la interfase entre la coroides y la esclera a nivel subfoveolar y formando un ángulo de 90º con el EPR (figura 34). En los casos en los que estaba presente un DEP se utilizó la membrana de Bruch como el límite interno de la coroides en vez del propio EPR. Si la membrana de Bruch no se podía identificar, la parte interna de la coroides se definió como el límite entre el LSR hiporreflectivo y el tejido coroideo mesorreflectivo. Para mejor visualización de la interfase coroides-esclera se ajustaron los valores de brillo y contraste de forma manual hasta conseguir la mejor definición posible. En los casos en los que esta última no estuviera bien delimitada, se trazó una línea sobre ella para facilitar la medición.

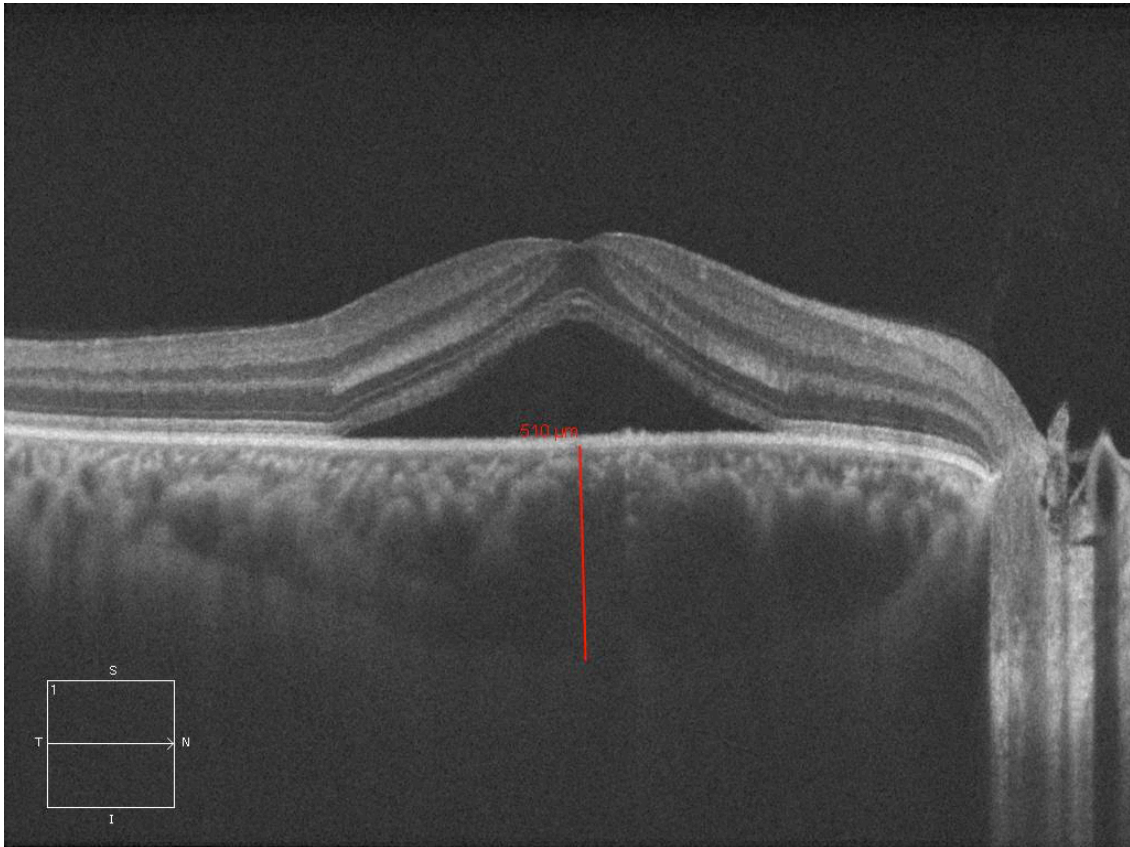


Figura 34. OCT-SD EDI 9 mm HD. Medición del grosor coroideo subfoveolar.

Aunque el mayor engrosamiento coroideo puede no ser subfoveolar, se decidió realizarlo de esta manera para evitar un sesgo de selección siguiendo lo publicado por otros autores.(254)

Las mediciones del grosor coroideo subfoveolar fueron realizadas por 2 examinadores independientes (P.G, J.O) y de forma ciega para determinar la correlación interobservador.

Obtuvimos todas las imágenes entre las 9am y 12pm para minimizar los posibles cambios en las mediciones del grosor coroideo observados por otros autores a lo largo del día.(255–258)

4.12 Consideraciones éticas

Se pidió consentimiento informado y firmado previo al inicio del estudio según las exigencias del Comité de Ética Institucional del Hospital Universitario Fundación Alcorcón y a los principios de la Declaración de Helsinki. Se mantuvo la confidencialidad de los datos de acuerdo a la ley de protección de datos (Ley Orgánica 5/92 del 29 de octubre sobre regulación del tratamiento automatizado de los datos de carácter personal, BOE 30 de octubre de 1992 modificada por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica).

Todos los datos recogidos para la realización del estudio se obtuvieron de la atención clínica y de las exploraciones complementarias indicadas en el protocolo de estudio establecido (Anexo 1). El manejo posterior se llevó a cabo según los criterios habituales del servicio de oftalmología del HUFA, por lo que la inclusión en el estudio no llevó a ninguna intervención adicional en los pacientes seleccionados.

4.13 Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 17.0 y STATA 13. Todos los test se consideran bilaterales y como significativos aquellos p-valores menores de 0.05. Para comparaciones múltiples utilizamos la corrección de Bonferroni que consiste en dividir el nivel de significación global 0,05 entre el número de comparaciones, en nuestro caso 3. Luego el punto de corte para considerar significación en estos casos es de 0,016.

Para describir los resultados las variables cualitativas se presentan usando frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas se presentan mediante media y desviación estándar (DE) o mediana, rango intercuartil y rango.

La distribución por grupos se estudia mediante análisis univariante. Para estudiar las diferencias de variables cualitativas se utilizan los test Chi-cuadrado y el test exacto de Fisher en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 5. Para estudiar diferencias en la distribución de variables cuantitativas se utilizan los test no paramétricos U de Mann Whitney para comparar dos grupos y Kruskal Wallis para comparar tres grupos.

Los cambios observados entre la primera y segunda prueba diagnóstica se estudian mediante el test de asimetría de McNemar para variables cualitativas y el test de Wilcoxon para variables cuantitativas.

Para estudiar el tiempo hasta desaparición del LSR se utilizan técnicas de análisis de supervivencia. Se estima la función de supervivencia por el método de Kaplan-Meier.

Para estudiar la evolución en el tiempo del grosor coroideo, AV y grosor macular se aplica el análisis de la varianza con modelos mixtos. El tiempo se estudia como un factor de medida repetida y el grupo como un factor fijo. Un efecto de interacción tiempo*grupo estadísticamente significativo se interpreta como que la evolución en el tiempo es diferente por grupos.

Se calcula además el porcentaje de cambio relativo a los 6 meses y se estiman los coeficientes de correlación de Pearson y los coeficientes de determinación R^2 para las variables grosor macular, grosor coroideo y AV entre sí. Se considera una correlación moderada coeficientes de Pearson entre 0.4 y 0.7 y buena coeficientes mayores a 0.7.

4.13.1 Estudio de validez diagnóstica

Para estudiar la capacidad diagnóstica del grosor coroideo para diferenciar los casos con CCS y de DD se estima el área bajo la curva ROC (AUC). Se calculan además los índices de sensibilidad (S) y especificidad (E) para diferentes puntos de corte. Obteniendo el mayor índice de Youden se escoge el punto de corte que aporta mejores valores de sensibilidad y especificidad.

4.13.2 Estudio de concordancia

Para analizar la fiabilidad de una prueba es necesario determinar la estabilidad de sus mediciones cuando son repetidas en condiciones similares. Hallamos la concordancia interobservador (observadores con distinto grado de experiencia) para la medición del grosor coroideo en la OCT en los pacientes con CCS.

Para analizar la concordancia se calcula el CCI considerando concordancia absoluta y su IC del 95% al ser las variables cuantitativas. Este índice toma valores entre 0 y 1, el valor 0 indicaría la ausencia de reproducibilidad entre las medidas y el valor 1 una reproducibilidad perfecta entre las mediciones. Además se usaron para facilitar su interpretación las siguientes escalas cualitativas:

Valor de CCI	Fuerza de la concordancia
< 0,20	Muy pobre
0,21 – 0,40	Pobre
0,41 – 0,60	Moderada
0,61 – 0,80	Buena
>0,8	Muy buena

Tabla 1. Escala de concordancia.

RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Descriptivo de la muestra

Seleccionamos de forma consecutiva 80 pacientes con desprendimiento neurosensorial. Dieciocho pacientes presentaban criterios de exclusión (5 cirugías oculares previas, 5 opacidad de medios, 3 miopía magna, 3 tiempo evolución > 1mes, 2 sin consentimiento para el estudio), por lo que finalmente se incluyeron 62 pacientes. Por otro lado seleccionamos un grupo de pacientes sanos como grupo control (35 pacientes).

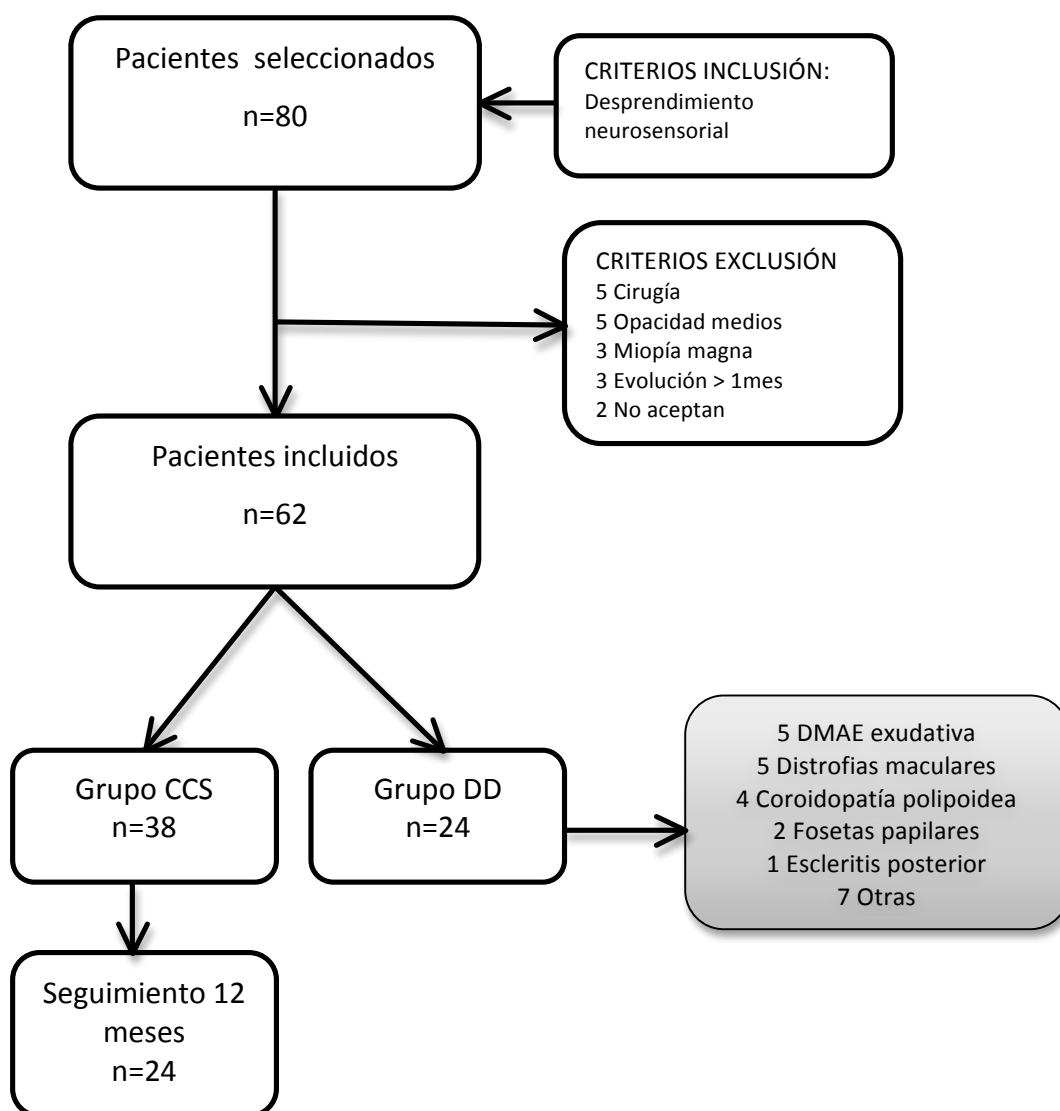


Gráfico 1: Flujo de pacientes del estudio: grupo CCS y DD.

RESULTADOS

Estudiamos finalmente 159 ojos de 97 pacientes: 38 con CCS, 24 con diagnóstico diferencial y 35 controles sanos. En el grupo de diagnóstico diferencial se incluyeron diferentes etiologías confirmadas mediante OCT, retinografía y AFG que en la práctica clínica podrían ocasionar confusión con casos de CCS: 5 DMAE exudativa, 4 vasculopatías polipoideas, 4 distrofias maculares, 2 foveas papilares, 2 metástasis coroideas, 1 escleritis, 1 retinopatía esclero-hipertensiva, 1 maculopatía en torpedo, 1 maculopatía en domo, 1 nevus coroideo, 1 DNS asociado a neuropatía óptica isquémica anterior y otro de causa no filiada.

5.2 Características sociodemográficas

5.2.1 Sexo

La muestra incluye un total de 64 hombres (66%) y 33 mujeres (34%). En el grupo CCS había una predominancia de hombres (82%) con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$). En cuanto a los 3 grupos, observamos un predominio de hombres en los grupos CCS y controles con diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,025$). El análisis de subgrupos entre CCS y DD muestra diferencias estadísticamente significativas con predominio de los hombres en el primer grupo e igualdad de hombres y mujeres en el segundo ($p = 0,009$).

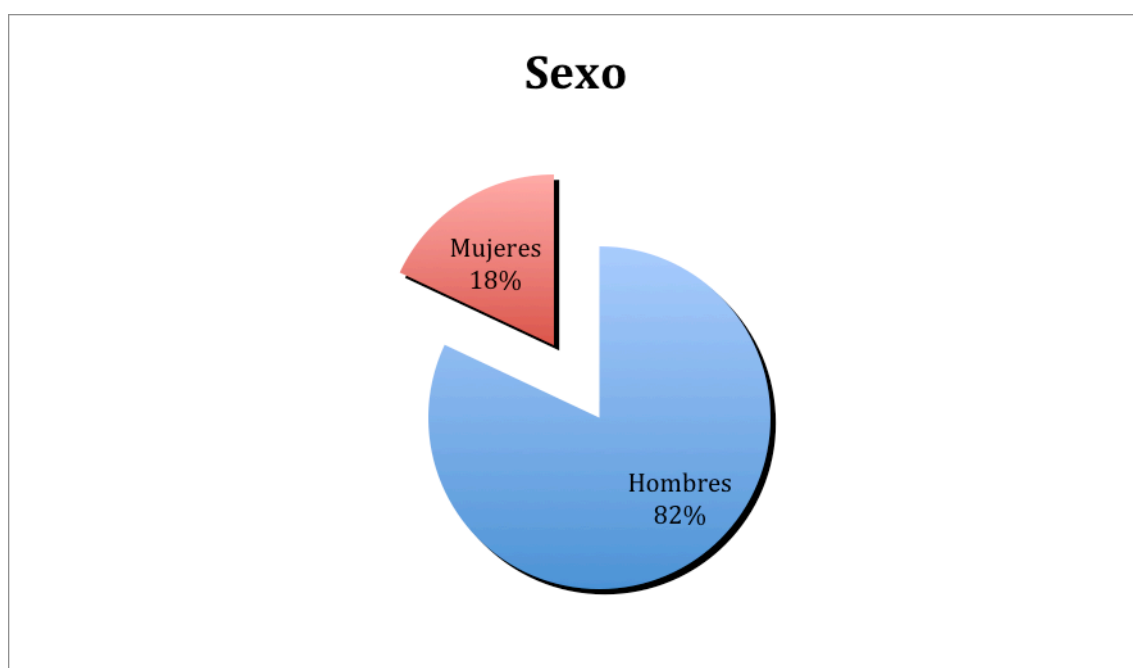


Gráfico 2. Distribución por sexo en el grupo CCS.

		CCS	DD	Control	CCS+DD	CCS vs DD vs control*	CCS vs DD*
	n	38	24	35	62		
Sexo	Hombre	31 (81,6%)	12 (50%)	21 (60%)	43 (69,4%)	0,025	0,009
	Mujer	7 (18,4%)	12 (50%)	14 (40%)	19 (30,6%)		

Tabla 2. Sexo según grupo diagnóstico.
p-valor calculado con la prueba Chi².*.

RESULTADOS

5.2.2 Edad

La edad media de todos los pacientes incluidos en el estudio fue de 45 años, con una desviación típica de 15,75 años, una mediana de 47 años y un rango comprendido entre 8 y 80 años.

La edad media según el grupo diagnóstico mostró pacientes más jóvenes en el grupo control y de mayor edad en el DD con diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos ($p=0,002$). El análisis de subgrupo entre CCS y DD mostró diferencias significativas entre ambos para la edad ($p=0,002$). No hubo diferencias estadísticamente significativas en el análisis de subgrupo entre CCS y controles ($p=0,623$).

		CCS	DD	Control	CCS+DD	CCS vs DD vs control*	CCS vs DD**
	n	38	24	35	62		
Edad	Media \pm Desviación	45,32 \pm 12	57,17 \pm 19,94	43,17 \pm 12,49	49,9 \pm 16,47	0,002	0,002
	Mediana (Rango intercuartílico)	42 (37 – 54,25)	65 (48 – 70,5)	43 (34 – 49)	48 (37 – 65)		
	Rango	27 - 79	8 - 80	18 - 69	8 - 80		

Tabla 3. Edad según grupo diagnóstico.

p-valor calculado con prueba Kruskal-Wallis* y U de Mann Whitney **

En el análisis estratificado por sexo, en el grupo CCS las mujeres mostraron una edad media mayor que los hombres (57,4 frente a 42,7 años), con diferencias estadísticamente significativas ($p<0,001$)

Edad	Hombre	Mujer	p-valor*
n	33	7	
Media \pm Desviación	42,21 \pm 11.15	57,43 \pm 5.26	<0,001
Mediana (Rango intercuartílico)	39 (36 – 45,5)	58 (54 - 61)	
Rango	27 - 79	49 - 65	

Tabla 4. Edad según sexo en el grupo CCS.
p-valor calculado con prueba U de Mann Whitney*.

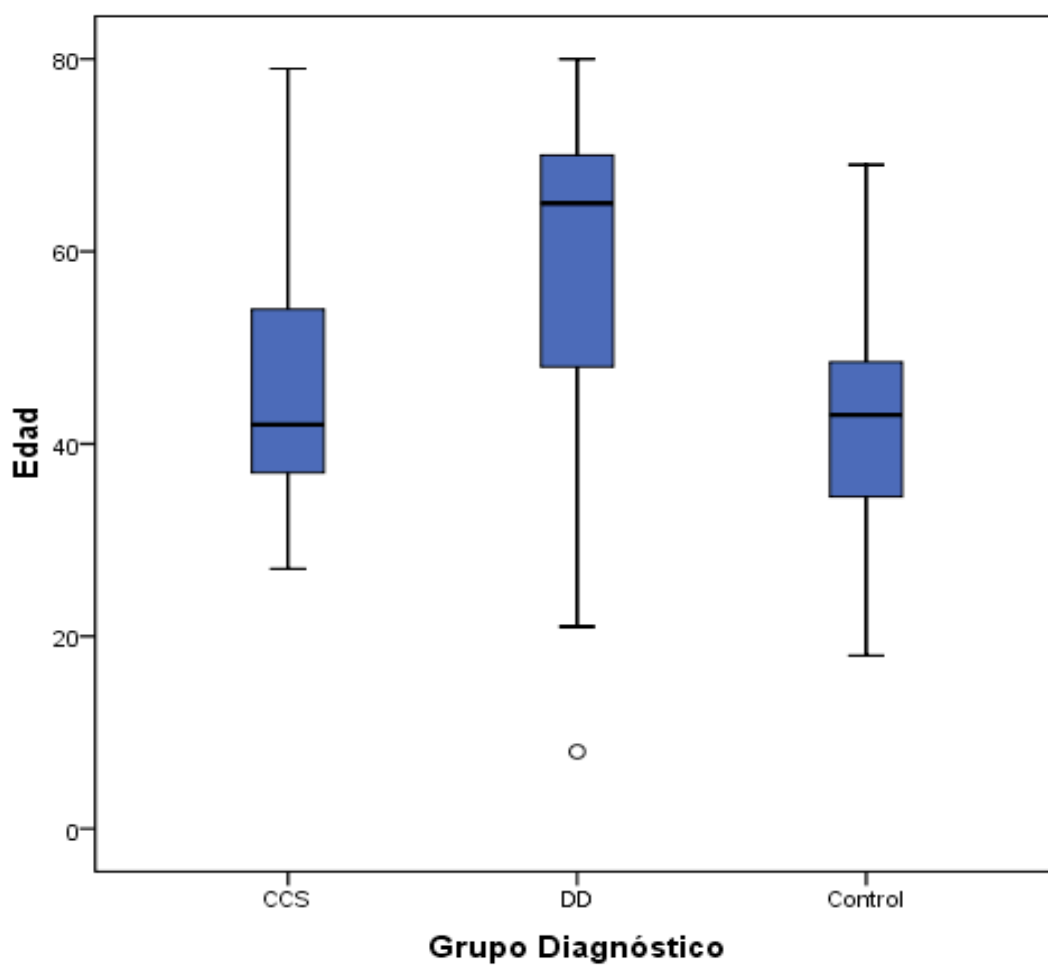


Gráfico 3. Edad (años) según grupo diagnóstico.

5.2.3 Lateralidad

La afectación unilateral predominaba tanto en el grupo CCS como en el DD, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ellos ($p=0,195$).

		CCS	DD	CCS+DD	CCS vs DD*
	n	38	24	62	
Bilateralidad	Unilateral	36 (94,7%)	20 (83,3%)	56 (90,3%)	0,195
	Bilateral	2 (5,3%)	4 (16,7%)	6 (9,7%)	

Tabla 5. Afectación uni vs bilateral según grupo diagnóstico.
p-valor calculado mediante test de χ^2 .*

Hubo predominancia de ojos derechos en el grupo CCS y en los controles, sin diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos ($p=0,166$) y entre el CCS y DD ($p=0,327$) .

		CCS	DD	Control	CCS+DD	CCS vs DD vs control*	CCS vs DD*
	n	38	24	35	62		
Ojo estudiado	Ojo derecho	20 (52,6%)	10 (41,7%)	18 (51,4%)	30 (48,4%)	0,166	0,327
	Ojo izquierdo	16 (42,1%)	10 (41,7%)	17 (48,6%)	26 (41,9%)		
	Ambos	2 (5,3%)	4 (16,7%)		6 (9,7%)		

Tabla 6. Afectación ojo derecho vs izquierdo según grupo diagnóstico.
p-valor calculado mediante test de χ^2 .*

5.3 Epidemiología

5.3.1 Motivo de consulta

En el grupo CCS el principal motivo de consulta fue la pérdida de AV, seguido de visión de escotoma y metamorfopsia.

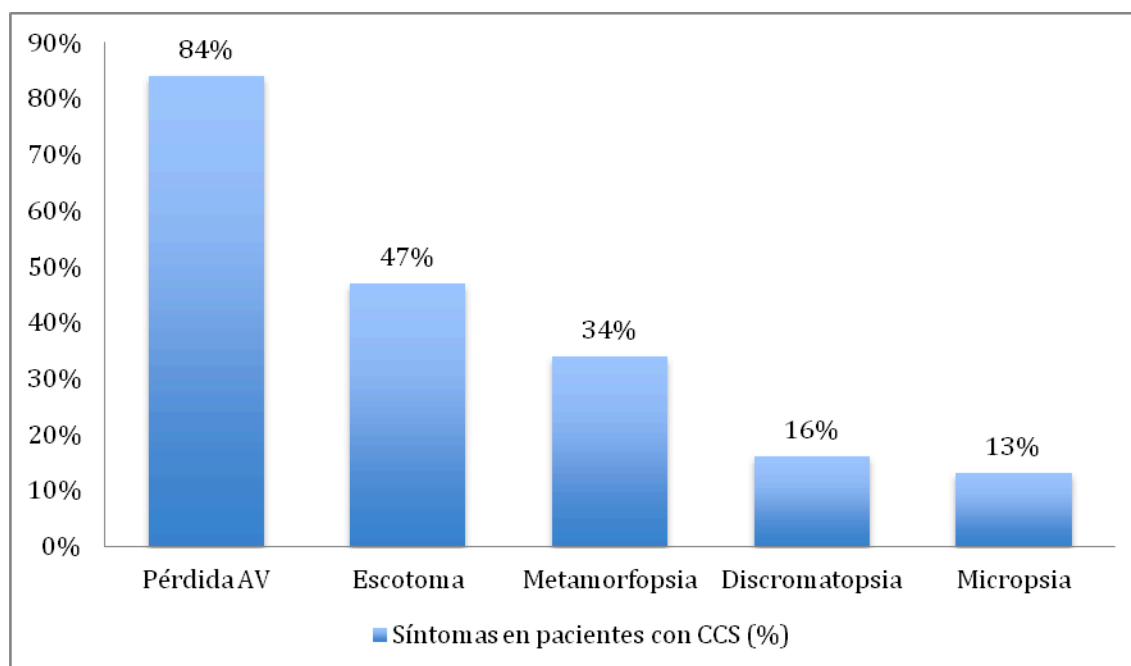


Gráfico 4. Sintomatología en pacientes con CCS.

En la comparación entre el grupo CCS y DD según el motivo de consulta solo se hallaron diferencias estadísticamente significativas para la presencia de escotoma ($p=0,002$), que lo referían un 47% de pacientes con CCS y un 8% con DD.

RESULTADOS

	n	CCS	DD	CCS+DD	CCS vs DD*
		38	24	62	
Pérdida AV	No	6 (15,8%)	3 (12,5%)	9 (14,5%)	1
	Si	32 (84,2%)	21 (87,5%)	53 (85,5%)	
Escotoma	No	20 (52,6%)	22 (91,7%)	42 (67,7%)	0,002
	Si	18 (47,4%)	2 (8,3%)	20 (32,3%)	
Metamorfopsia	No	25 (65,8%)	18 (75%)	43 (69,4%)	0,444
	Si	13 (34,2%)	6 (25%)	19 (30,6%)	
Micropsia	No	33 (86,8%)	23 (95,8%)	56 (90,3%)	0,391
	Si	5 (13,2%)	1 (4,2%)	6 (9,7%)	
Discromatopsia	No	32 (84,2%)	22 (91,7%)	54 (87,1%)	0,468
	Si	6 (15,8%)	2 (8,3%)	8 (12,9%)	
Dolor/inflamación	No	38 (100%)	22 (91,7%)	60 (96,8%)	0,146
	Si		2 (8,3%)	2 (3,2%)	
Miodesopsias y/o fotopsias	No	37 (97,4%)	21 (87,5%)	58 (93,5%)	0,289
	Si	1 (2,6%)	3 (12,5%)	4 (6,5%)	

Tabla 7. Motivo de consulta según grupo diagnóstico.

p-valor calculado mediante test de χ^2 .*.

5.3.2 Tiempo de evolución

El tiempo de medio de evolución en el grupo CCS fue de 15,2 días, mientras que en el DD fue de 88 días. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p=0,005$).

	n	CCS	DD	CCS+DD	CCS vs DD*
		38	24	62	
Tiempo de evolución	Media \pm Desviación	15,24 \pm 11,41	88 \pm 115,34	15,24 \pm 11,41	0,005
	Mediana (Rango intercuartílico)	10 (5 - 30)	30 (17,5 - 120)	10 (5 - 30)	
	Rango	1 - 30	1 - 360	1 - 30	

Tabla 8. Tiempo de evolución según grupo diagnóstico.

p-valor calculado mediante test de U de Mann-Whitney*.

5.3.3 Antecedentes personales sistémicos

La mayoría de los miembros de los 3 grupos no presentaban enfermedad de Cushing, H. pylori o SAOS. La presencia de trastornos ansiosos y/o depresivos eran más frecuentes en los grupo CCS y DD que en los controles, aunque sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,65$). El grupo DD presentaba con mayor frecuencia factores de riesgo cardiovascular asociados (58,3%), con diferencias estadísticamente significativas en el análisis entre los tres grupos ($p=0,003$) y entre el grupo CCS y DD ($p=0,012$).

		CCS	DD	Control	CCS+DD	CCS vs DD vs control*	CCS vs DD*
	n	38	24	35	62		
Ansiedad/Depresión	No	35 (92,1%)	22 (91,7%)	34 (97,1%)	57 (91,9%)	0,65	1
	Si	3 (7,9%)	2 (8,3%)	1 (2,9%)	5 (8,1%)		
Cushing	No	37 (100%)	24 (100%)	35 (100%)	61 (100%)		
FR Cardiovascular	No	28 (73,7%)	10 (41,7%)	29 (82,9%)	38 (61,3%)	0,003	0,012
	Si	10 (26,3%)	14 (58,3%)	6 (17,1%)	24 (38,7%)		
H. pylori	No	36 (94,7%)	24 (100%)	35 (100%)	60 (96,8%)	0,338	0,518
	Si	2 (5,3%)			2 (3,2%)		
SAOS	No	38 (100%)	22 (91,7%)	35 (100%)	60 (96,8%)	0,059	0,07
	Si		2 (8,3%)		2 (3,2%)		

Tabla 9. Antecedentes personales sistémicos según grupo diagnóstico.
p-valor calculado mediante test de χ^2 .*.

5.3.4 Antecedentes personales oculares

5.3.4.1 Cirugías previas

Debido a los criterios de exclusión ningún paciente presentaba cirugía oculares previas.

5.3.4.2 Episodios CCS previos

Casi un 70% de los pacientes no había presentado episodios previos de CCS. Un 18% tuvo un episodio anterior y el resto más de un episodio.

5.3.4.3 Tiempo desde último episodio

La media de tiempo desde el último episodio fue de 3,2 años con una desviación típica de 3,41 y un rango entre 0,2 y 10 años.

5.3.4.4 Antecedentes familiares de CCS

Cuatro pacientes (10%), los cuales eran dos parejas de hermanos, refirieron antecedentes familiares de CCS.

5.3.5 Tratamientos previos

Un 18,4% de los pacientes con CCS habían estado previamente en tratamiento con corticoides, con diferencias estadísticamente significativas con los otros 2 grupos ($p=0,01$) pero sin significación estadística con el grupo DD ($p=0,136$). Dos de ellos fueron tratados con corticoides orales (prednisona y deflazacort), otro con orales e intramusculares, 2 con corticoides inhalados y otros 2 con pomada dermatológica corticoidea.

		CCS	DD	Control	CCS+DD	CCS vs DD vs control*	CCS vs DD*
	n	38	24	35	62		
Corticoides	No	31 (81,6%)	23 (95,8%)	35 (100%)	54 (87,1%)	0,01	0,136
	Si	7 (18,4%)	1 (4,2%)		8 (12,9%)		
Simpaticomiméticos	No	38 (100%)	23 (100%)	35 (100%)	61 (100%)		
Inhibidores de la Fosfodiesterasa	No	38 (100%)	24 (100%)	35 (100%)	62 (100%)		
Humira	No	37 (97,4%)	24 (100%)	34 (97,1%)	61 (98,4%)	1	1
	Si	1 (2,6%)		1 (2,9%)	1 (1,6%)		
Ustekinumab	No	37 (97,4%)	24 (100%)	35 (100%)	61 (98,4%)	1	1
	Si	1 (2,6%)			1 (1,6%)		
Drogas	No	34 (89,5%)	24 (100%)	35 (100%)	58 (93,5%)	0,06	0,151
	Si	4 (10,5%)			4 (6,5%)		

Tabla 10. Tratamientos previos según grupo diagnóstico.
p-valor calculado mediante test de χ^2 .*.

5.3.6 Tabaco y alcohol

En los tres grupos existían más no fumadores que fumadores, sin diferencia estadísticamente significativa entre ellos ($p=0,754$) ni en análisis de subgrupos entre CCS y DD ($p=0,779$).

En cuanto al consumo de alcohol lo más frecuente eran los consumidores esporádicos en el grupo CCS y los no consumidores en el grupo DD y control sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,158$). En el análisis de subgrupos entre CCS y DD no se encontraron diferencias significativas según el consumo de alcohol ($p=0,505$).

RESULTADOS

	n	CCS	DD	Control	CCS+DD	CCS vs DD vs control*	CCS vs DD*
		38	24	35	62		
Fumador	No	24 (63,2%)	16 (66,7%)	25 (71,4%)	40 (64,5%)	0,754	0,779
	Si	14 (36,8%)	8 (33,3%)	10 (28,6%)	22 (35,5%)		
Consumo Alcohol	Nunca	12 (31,6%)	11 (45,8%)	22 (62,9%)	23 (37,1%)	0,158	0,505
	Esporádico	21 (55,3%)	9 (37,5%)	10 (28,6%)	30 (48,4%)		
	Varia veces semana	4 (10,5%)	3 (12,5%)	2 (5,7%)	7 (11,3%)		
	Todos los días	1 (2,6%)	1 (4,2%)	1 (2,9%)	2 (3,2%)		

Tabla 11. Consumo de tabaco y alcohol según grupo diagnóstico.
p-valor calculado mediante test de χ^2 .*.

5.3.7 Drogas

Cuatro pacientes (10,5%) del grupo CCS refirieron consumo de drogas. En el resto de grupos ningún paciente refirió consumo de drogas. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas en el análisis entre los 3 grupos ($p=0,06$) y entre el grupo CCS y DD ($p=0,151$).

	n	CCS	DD	Control	CCS+DD	CCS vs DD vs control*	CCS vs DD*
		38	24	35	62		
Drogas	No	34 (89,5%)	24 (100%)	35 (100%)	58 (93,5%)	0,06	0,151
	Si	4 (10,5%)			4 (6,5%)		

Tabla 12. Consumo de drogas según grupo diagnóstico.
p-valor calculado mediante test de χ^2 .*.

5.3.8 Estrés

En una escala del 1 al 10 los pacientes con mayores niveles fueron los del grupo CCS (media 6,01), seguido del grupo DD (5,58) y con menores valores los del grupo control (media 3,51). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis entre el grupo CCS y DD ($p = 0,234$).

		CCS	DD	Control	CCS+DD	CCS vs DD vs control*	CCS vs DD**
	n	38	24	35	62		
Estrés	Media \pm Desviación	6,01 \pm 2,34	5,58 \pm 1,69	3,51 \pm 1,65	5,84 \pm 2,1	<0,001	0,234
	Mediana (Rango intercuartílico)	7 (4,25-8)	6 (4-6,88)	3 (2 - 5)	6 (4 - 8)		
	Rango	1 - 9	3 - 9	1 - 8	1 - 9		

Tabla 13. Estrés según grupo diagnóstico.

p-valor calculado con prueba Kruskal-Wallis* y U de Mann Whitney **

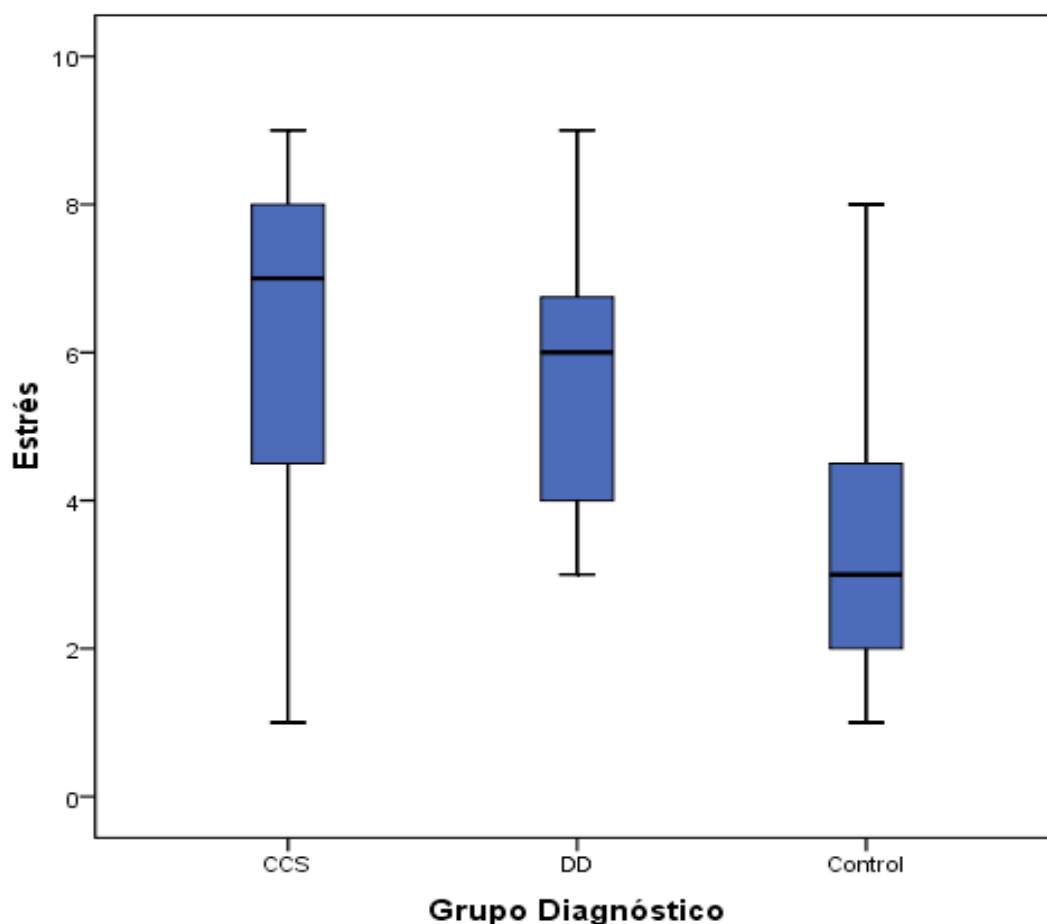


Gráfico 5. Estrés según grupo diagnóstico.

5.4 Evaluación general

5.4.1 Agudeza visual

La media de AV logMAR con su mejor compensación fue analizada en los tres grupos. Para una mayor facilidad en la compresión de la medida de la AV hemos convertido la escala logMAR a decimal.

El grupo control presentaba una mayor media de AV inicial (0,93), seguida del grupo CCS (0,66) y por último el DD (0,5), con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Sin embargo, en la comparación entre el grupo CCS y DD las diferencias no llegaron a ser significativas ($p = 0,022$).

		CCS+DD	CCS	DD	Control	CCS vs DD vs control*	CCS vs DD**
	n	68	40	28	35		
AV afecto	Media \pm Desviación	0,6 \pm 0,28	0,66 \pm 0,25	0,5 \pm 0,3	0,93 \pm 0,13	<0,001	0,022
	Mediana (Rango intercuartílico)	0,63 (0,38 - 0,79)	0,71 (0,44 - 0,86)	0,53 (0,23 - 0,72)	1 (0,79 - 1)		
	Rango	0,05 - 1	0,2 - 1	0,05 - 1	0,55 - 1		

Tabla 14. Agudeza visual del ojo con afecto según grupo diagnóstico.

p-valor calculado con prueba Kruskal-Wallis* y U de Mann Whitney **

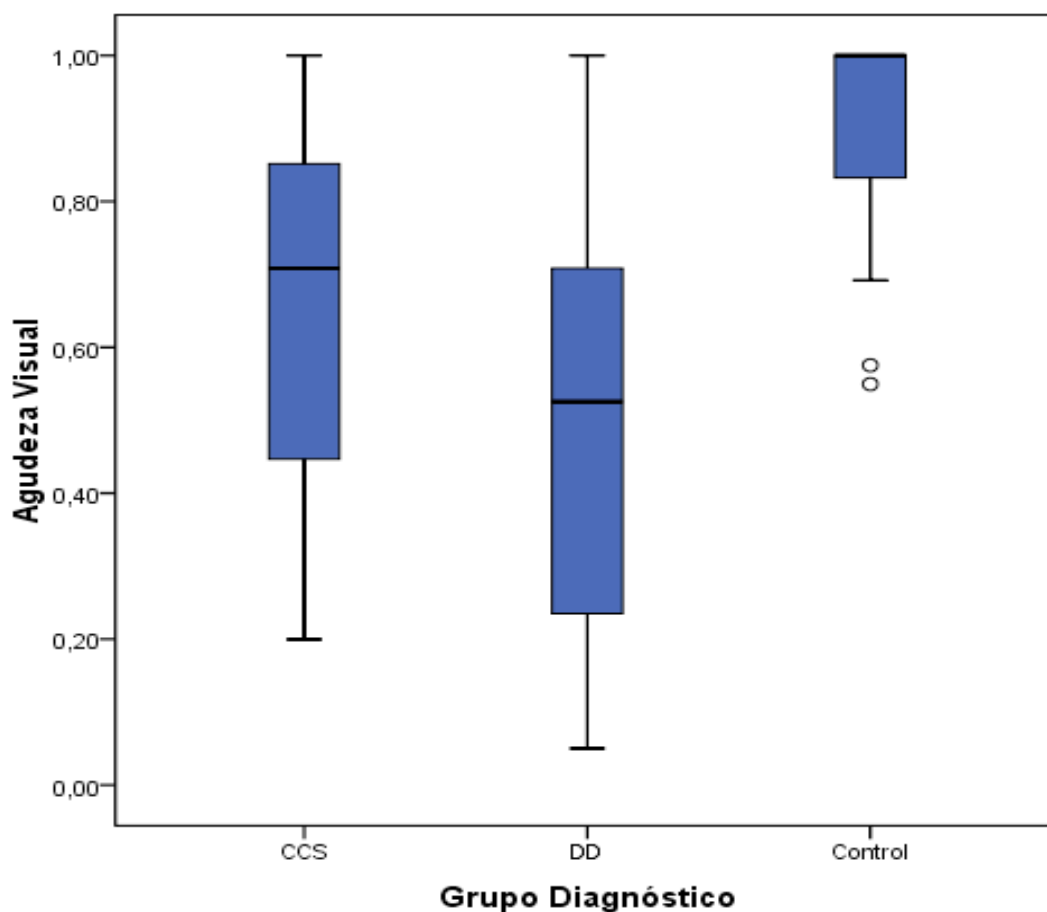


Gráfico 6. Agudeza visual según grupo diagnóstico.

RESULTADOS

La media de AV de los ojo adelfos fue mayor en el grupo control (0,93), seguido del CCS (0,84) y por último el DD (0,79), con diferencias estadísticamente significativas ($p=0,026$). Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis de subgrupos entre el CCS y DD ($p=0,261$).

		CCS+DD	CCS	DD	Control	CCS vs DD vs control*	CCS vs DD**
	n	56	36	20	35		
AV adelfo	Media \pm Desviación	0,82 \pm 0,24	0,84 \pm 0,25	0,79 \pm 0,23	0,93 \pm 0,13	0,026	0,261
	Mediana (Rango intercuartílico)	0,91 (0,72 - 1)	0,95 (0,77 - 1)	0,79 (0,58 - 1)	1 (0,79 - 1)		
	Rango	0,04 - 1	0,04 - 1	0,2 - 1	0,55 - 1		

Tabla 15. Agudeza visual del ojo adelfo según grupo diagnóstico. Se excluyen 4 ojos en el grupo CCS y 8 en el grupo DD al presentar afectación bilateral.
p-valor calculado con prueba Kruskal-Wallis* y U de Mann Whitney **

No se encontraron diferencias en la AV entre los pacientes con episodios previos de CCS y los que no ($p=0,887$).

5.4.1.1 Cambio de la AV en el tiempo

En los pacientes con CCS, la AV mejoraba a lo largo de la evolución de manera estadísticamente significativa ($p=0,037$). La AV inicial media en escala decimal fue de 0,66 y la final de 0,79, aunque la significación estadística se alcanzó a los 3 meses con una AV de 0,77.

Al inicio del estudio un 37% de pacientes presentaba una AV mayor a 0,8 por un 51% al final del estudio.

Tiempo	Media	Error estándar	Intervalo de confianza 95%	
			Límite inferior	Límite superior
Inicial	0,66	0,037	0,59	0,74
1m	0,72	0,040	0,64	0,79
3m	0,77	0,040	0,69	0,85
6m	0,76	0,043	0,67	0,84
12m	0,79	0,046	0,70	0,88

Tabla 16. Agudeza visual en la evolución (meses).

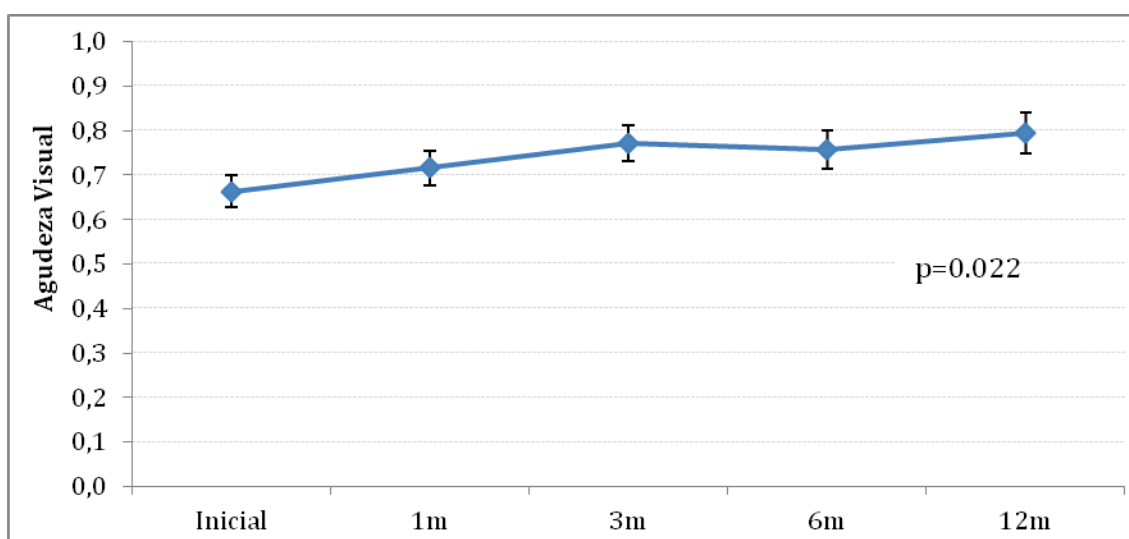


Gráfico 7. Agudeza visual en el tiempo (meses).
p-valor calculado mediante modelo mixto (ANOVA)

5.4.2 Error refractivo

El defecto refractivo dividido entre su componente esférico (E) y cilíndrico (C) fue analizado en base a su equivalente esférico ($E+C/2$) en los tres grupos diagnósticos, representado en la tabla 17. El defecto refractivo medio fue ligeramente miópico en todos los grupos en los ojos afectados y adelfos, salvo en el adelfo del grupo DD que fue ligeramente hipermétropico. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas para el ojo afecto ($p=0,777$) ni para el sano ($p=0,931$).

RESULTADOS

		CCS+DD	CCS	DD	Control	CCS vs DD vs control*	CCS vs DD**
	n	68	40	28	35		
RX afecto	Media \pm Desviación	-0,16 \pm 1,56	-0,11 \pm 1,37	-0,24 \pm 1,82	-0,11 \pm 1,33	0,777	0,496
	Mediana (Rango intercuartílico)	0 (-1,09 - 0,75)	0,13 (-0,94 - 0,84)	-0,41 (-1,59 - 0,6)	0 (-0,75 - 0,33)		
	Rango	-3 - 3	-3 - 3	-3 - 3	-3 - 3		
	n	56	36	20	35		
RX adelfo	Media \pm Desviación	-0,11 \pm 1,55	-0,19 \pm 1,47	0,03 \pm 1,7	-0,11 \pm 1,33	0,931	0,772
	Mediana (Rango intercuartílico)	0,25 (-1 - 1)	0,25 (-1 - 0,75)	0 (-1,05 - 1)	0 (-0,75 - 0,33)		
	Rango	-3 - 3	-3 - 3	-3 - 3	-3 - 3		

Tabla 17. Refracción en ojo afecto y sano según grupo diagnóstico.

p-valor calculado con prueba Kruskal-Wallis* y U de Mann Whitney **

Tras clasificar los errores refractivos como miopes (Entre -3 y -0,5 dp), emétopes (entre -0,5 y 0,5 dp) e hipermétropes (entre 0,5 y 3dp) observamos que los ojos afectados eran mayoritariamente miopes o hipermétropes para el grupo CCS, miopes para el DD y emétopes para los controles, aunque sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,191$). Los ojos sanos mayoritariamente eran miopes en el grupo CCS, miopes e hipermétropes en el grupo DD y emétopes en los controles, también sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,269$).

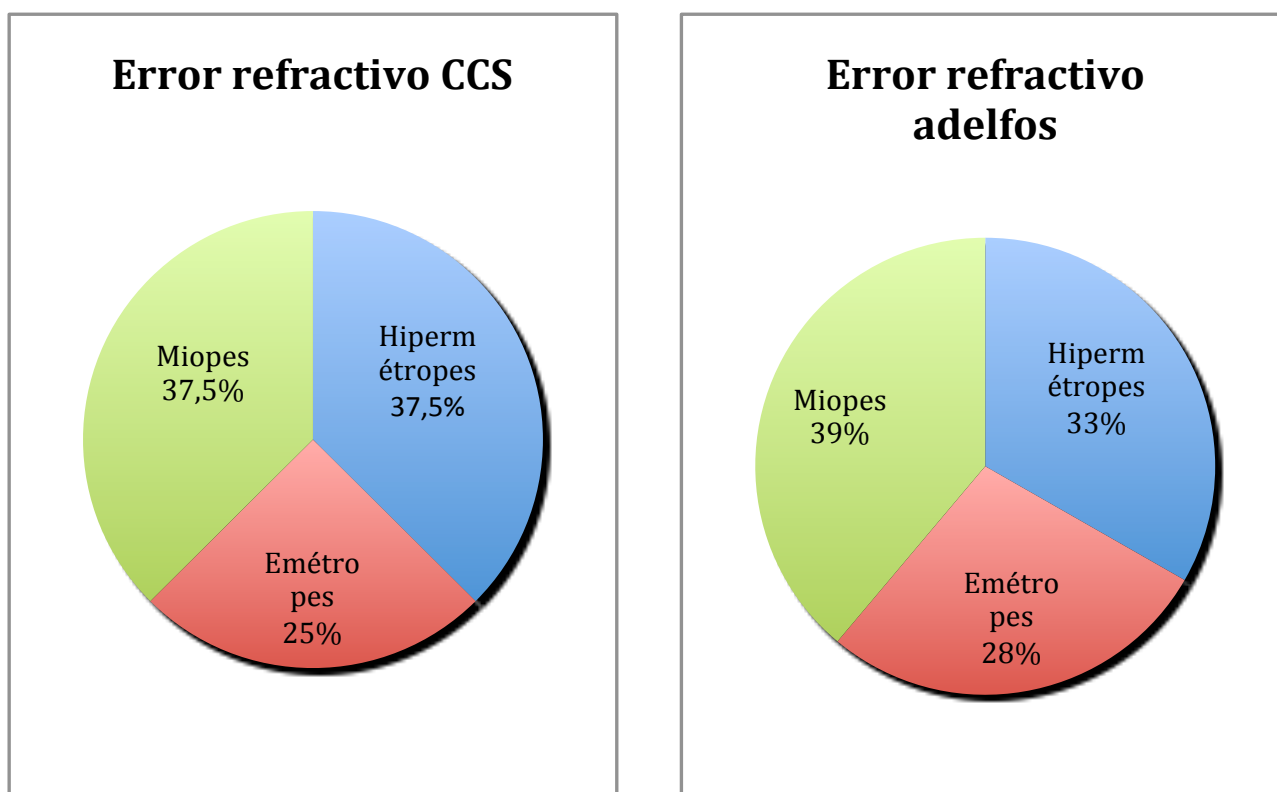


Gráfico 8. Distribución por error refractivo en ojos con CCS y sus adelfos.

		CCS+DD	CCS	DD	Control	CCS vs DD vs control*	CCS vs DD**
	n	68	40	28	35		
RX afecto	Miope	29 (42,6%)	15 (37,5%)	14 (50%)	11 (31,4%)	0,191	0,497
	Emétrope	17 (25%)	10 (25%)	7 (25%)	16 (45,7%)		
	Hipermétrope	22 (32,4%)	15 (37,5%)	7 (25%)	8 (22,9%)		
	n	56	36	20	35		
RX sano	Miope	22 (40%)	14 (38,9%)	8 (40%)	11 (31,4%)	0,269	0,865
	Emétrope	13 (23,6%)	10 (27,8%)	4 (20%)	16 (45,7%)		
	Hipermétrope	20 (36,4%)	12 (33,3%)	8 (40%)	8 (22,9%)		

Tabla 18. Grupos refractivos en ojo afecto y sano según grupo diagnóstico.
p-valor calculado con prueba Kruskal-Wallis* y U de MQuinn Whitney **

5.4.3 Presión intraocular

Las presiones intraoculares fueron similares en los 3 grupos diagnósticos, alrededor de 15 mmHg. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos ($p=0,115$) ni en el análisis de subgrupos entre el grupo CCS y DD ($p=0,253$)

		CCS+DD	CCS	DD	Control	CCS vs DD vs control*	CCS vs DD**
	n	66	40	28	35		
PIO	Media \pm Desviación	15,1 \pm 2,59	14,77 \pm 2,21	15,57 \pm 3,02	14,17 \pm 1,81	0,115	0,253
	Mediana (Rango intercuartílico)	15 (14 - 17)	14 (13 - 16)	15,5 (14 - 17)	14 (14 - 15)		
	Rango	10 - 24	11 - 19	10 - 24	10 - 18		

Tabla 19. Presión intraocular según grupo diagnóstico.

p-valor calculado con prueba Kruskal-Wallis* y U de Mann Whitney **

5.5 Retinografía a color

5.5.1 Características en la prueba inicial

En todos los pacientes en los que se objetivó el DNS con retinografía a color éste se encontraba en el polo posterior, y alrededor del 90% afectaba a la fovea. En un 42% de los pacientes no se pudo localizar el DNS mediante esta técnica, por lo que las variables áreas de DNS, localización del DNS y afectación foveolar no pudieron ser estudiadas para estos pacientes. En la mayoría de los casos (>85%) no se observaron cambios mono o multifocales del EPR en la retinografía inicial en el ojo afecto ni en el adelfo. Se observaron DEP mediante retinografía en 3 casos (7,5%).

RETINOGRAFIA INICIAL		
Visualización DNS SI/NO	No	17 (42,5%)
	Sí	23 (57,5%)
DEP	No	37 (92,5%)
	Sí	3 (7,5%)
Localización polo posterior	Sí	23 (100%)
Afectación foveolar	No	3 (10,3%)
	Sí	26 (89,7%)
Depósitos granulares	No	23 (57,5%)
	Sí	17 (42,5%)
Alteración monofocal del EPR del ojo con CCS	No	34 (85%)
	Sí	6 (15%)
Alteración multifocal del EPR del ojo con CCS	No	40 (100%)
Alteración monofocal del EPR del ojo adelfo	No	32 (88,9%)
	Sí	4 (11,1%)
Alteración multifocal del EPR del ojo adelfo	No	34 (94,4%)
	Sí	2 (5,6%)

Tabla 20. Características con retinografía a color al inicio del estudio.

5.5.2 Características en la prueba final.

En cuanto a las características observadas en la retinografía a color al final del estudio, el número de pacientes es menor respecto a la retinografía inicial debido a la desaparición del DNS y a la falta de esta prueba al final del estudio. Las características son mostradas en la tabla 21.

RETINOGRAFÍA FINAL		
Localización polo posterior	No	6 (85,7%)
	Sí	1 (14,3%)
Afectación foveolar	No	1 (14,3%)
	Sí	6 (85,7%)
Depósitos granulares	No	25 (75,8%)
	Sí	8 (24,2%)
Alteración monofocal del EPR del ojo con CCS	No	31 (88,6%)
	Sí	4 (11,4%)
Alteración multifocal del EPR del ojo con CCS	No	34 (97,1%)
	Sí	1 (2,9%)
Alteración monofocal del EPR del ojo adelfo	No	22 (95,7%)
	Sí	1 (4,3%)
Alteración multifocal del EPR del ojo adelfo	No	21 (91,3%)
	Sí	2 (8,7%)

Tabla 21. Características con retinografía a color al final del estudio.

5.5.3 Cambios entre la prueba inicial y la final

Los valores para el área de DNS disminuyeron entre la retinografía inicial y final con diferencias estadísticamente significativas ($p=0,003$).

		Inicial	Final	p-valor*
Área DNS	n	19	19	<0,001
	Media \pm Desviación	8,56 \pm 5,09	1,11 \pm 2,39	
	Mediana (Rango intercuartílico)	7,06 (4,31 - 13,21)	0 (0 - 0,93)	
	Rango	1,31 - 18,33	0 - 8,91	

Tabla 22. Área de DNS en retinografía inicial y final.
p-valor calculado con test de Wilcoxon*.

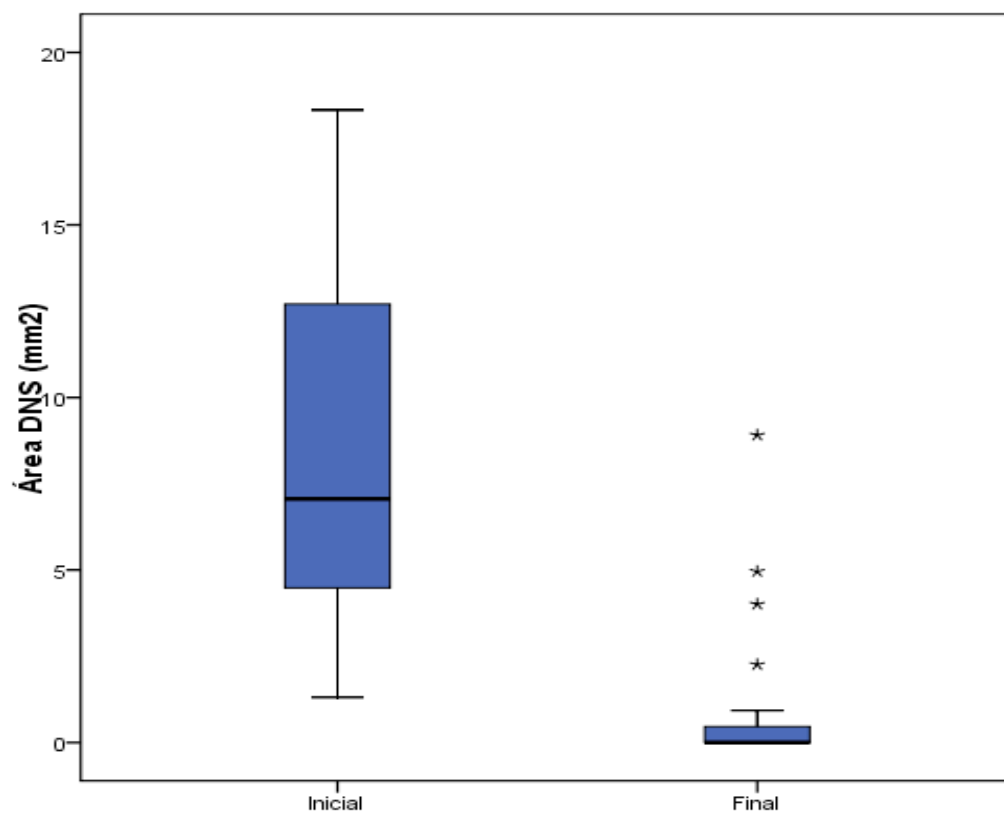


Gráfico 9. Área de DNS en retinografía a color inicial y final.

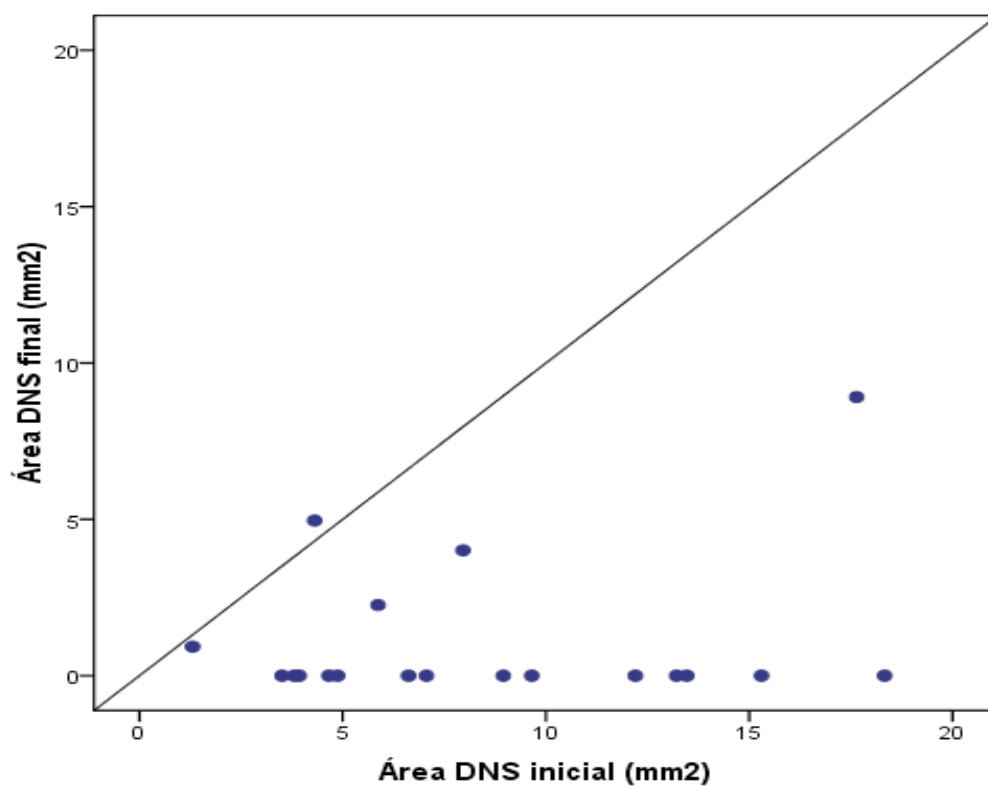


Gráfico 10. Medición del área de DNS (mm²) en la retinografía inicial y final.

RESULTADOS

En todos los pacientes en los que se seguía localizando el DNS en la retinografía final, éste seguía afectando el polo posterior y la fovea.

Un 27 % de los pacientes no presentaban depósitos granulares en la retinografía final a pesar de haberlo hecho en la inicial. Por el contrario, en un 6% de los pacientes se objetivaron en la retinografía final depósitos granulares no vistos en la inicial. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,065$).

		Depósitos granulares retinografía final		p-valor*
		No	Sí	
Depósitos granulares retinografía inicial	No	n	16	0,065
		% del total	48,5%	
	Sí	n	9	
		% del total	27,3%	
			6	
			18,2%	

Tabla 23. Cambios en los depósitos granulares entre la retinografía inicial y final. p-valor calculado mediante test de McNemar*.

En más del 90% de pacientes no hubo cambios entre la retinografía inicial y la final en cuanto a la alteración del EPR monofocal y multifocal del ojo afecto y en la alteración del EPR monofocal del ojo adelfo.

			Alteración del EPR monofocal en ojo afecto en retinografía final		p-valor*
			No	Sí	1
Alteración del EPR monofocal en ojo afecto en retinografía inicial	No	n	29	1	
		% del total	82,9%	2,9%	
	Sí	n	2	3	
		% del total	5,7%	8,6%	

Tabla 24. Cambios en la alteración monofocal del EPR en el ojo afecto entre la retinografía inicial y final.

p-valor calculado mediante test de McNemar*.

			Alteración del EPR multifocal en ojo afecto en retinografía final		p-valor*
			No	Sí	0,317
Alteración del EPR multifocal en ojo afecto en retinografía inicial	No	n	34	1	
		% del total	97,1%	2,9%	

Tabla 25. Cambios en la alteración multifocal del EPR en el ojo afecto entre la retinografía inicial y final.

p-valor calculada mediante test de McNemar*.

			Alteración del EPR monofocal en ojo adelfo en retinografía final		p-valor*
			No	Sí	1
Alteración del EPR monofocal en ojo adelfo en retinografía inicial	No	n	21	0	
		% del total	91,3%	0%	
	Sí	n	1	1	
		% del total	4,3%	4,3%	

Tabla 26. Cambios en la alteración monofocal del EPR en el ojo adelfo entre la retinografía inicial y final. p-valor calculada mediante test de McNemar*.

RESULTADOS

No se objetivaron cambios entre la retinografía inicial y final en cuanto a la alteración del EPR multifocal en el ojo adelfo.

			Alteración del EPR multifocal en ojo adelfo en retinografía final		p-valor*
			No	Sí	1
Alteración del EPR multifocal en ojo adelfo en retinografía inicial	No	n	21	0	
		% del total	91,3%	0%	
	Sí	n	0	2	
		% del total	0%	8,7%	

Tabla 27. Cambios en la alteración multifocal del EPR en el ojo adelfo entre la retinografía inicial y final.
p-valor calculada mediante test de McNemar*.

5.6 Retinografía filtro verde

5.6.1 Características en la prueba inicial

En la retinografía con filtro verde inicial se pudo observar el DNS en un 70% de los pacientes. Se observó depósitos granulares en un 45% y alteración del EPR en un 20%.

RETINOGRAFIA FILTRO VERDE		
Visualización del DNS	No	12 (30%)
	Sí	28 (70%)
Depósitos granulares	No	22 (55%)
	Sí	18 (45%)
Alteración del EPR	No	32 (80%)
	Sí	8 (20%)

Tabla 28. Características retinografía inicial con filtro verde.

5.6.2 Características en la prueba final

En la retinografía con filtro verde final se observaron depósitos granulares en un 29% de los pacientes y alteración del EPR en un 9%.

5.6.3 Cambios entre la prueba inicial y la final

Alrededor del 25% de los casos en los que se visualizaban los depósitos granulares en la retinografía con filtro verde inicial no se objetivaron en la final. Un 6% de los pacientes presentaron depósitos granulares en la retinografía con filtro verde final a pesar de no haberlo hecho en la inicial. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,109$).

			Depósitos granulares filtro verde final		p-valor*
			No	Sí	
Depósitos granulares filtro verde inicial	No	n	16	2	0,109
		% del total	47,1%	5,9%	
	Sí	n	8	8	
		% del total	23,5%	23,5%	

Tabla 29. Cambios en la localización entre la retinografía inicial y final. p-valor calculado mediante test de McNemar*.

Alrededor de un 10% de los pacientes no presentaron alteración del EPR en la retinografía con filtro verde final a pesar de haberlo hecho en la inicial. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,125$).

RESULTADOS

			Alteración del EPR filtro verde final		p-valor*
			No	Sí	
Alteración del EPR filtro verde inicial	No	n	27	0	0,125
		% del total	79,4%	0%	
	Sí	n	4	3	
		% del total	11,8%	8,8%	

Tabla 30. Cambios en la localización entre la retinografía inicial y final.
p-valor calculada mediante test de McNemar*.

Los valores para el área de DNS disminuyeron entre la retinografía con filtro verde inicial y final con diferencias estadísticamente significativas ($p=0,014$).

		Inicial	Final	p-valor*
Área DNS	n	23	23	0,014
	Media \pm Desviación	7.56 \pm 5.39	2.92 \pm 6.85	
	Mediana (Rango intercuartílico)	5.04 (3.89 - 11.82)	0 (0 - 0.56)	
	Rango	1.93 - 20.2	0 - 26.48	

Tabla 31. Cambios en la localización entre la retinografía inicial y final.
p valor calculado mediante test de Wilcoxon*.

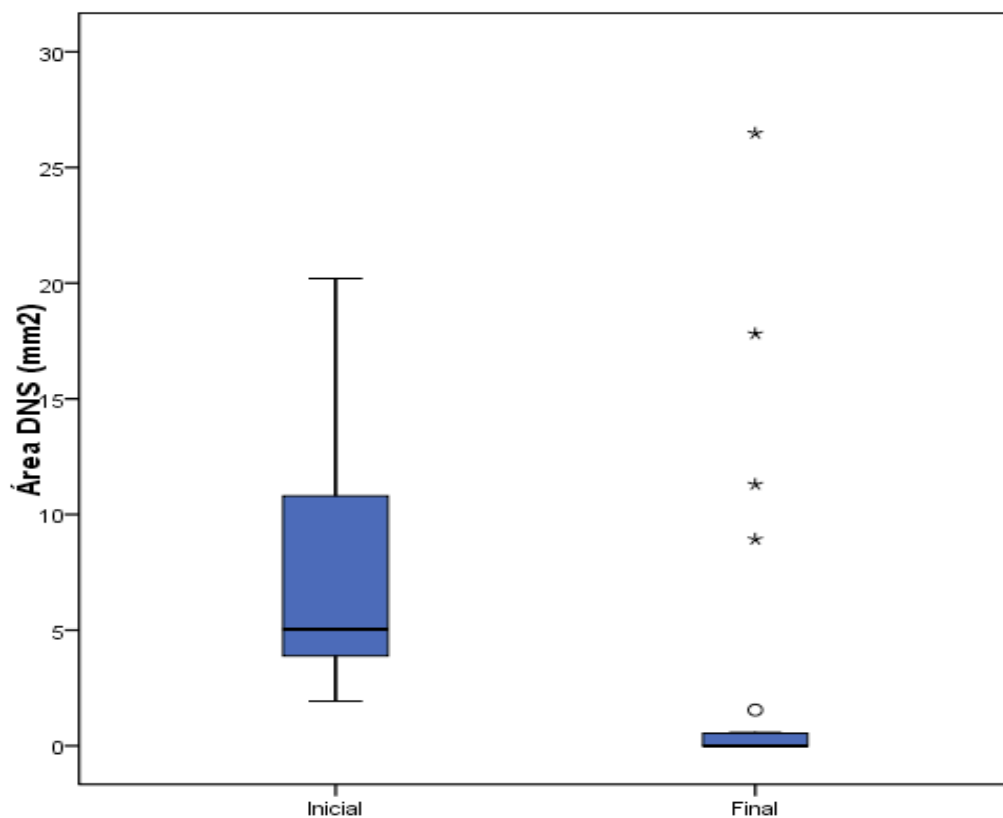


Gráfico 11. Área de DNS en retinografía filtro verde inicial y final.

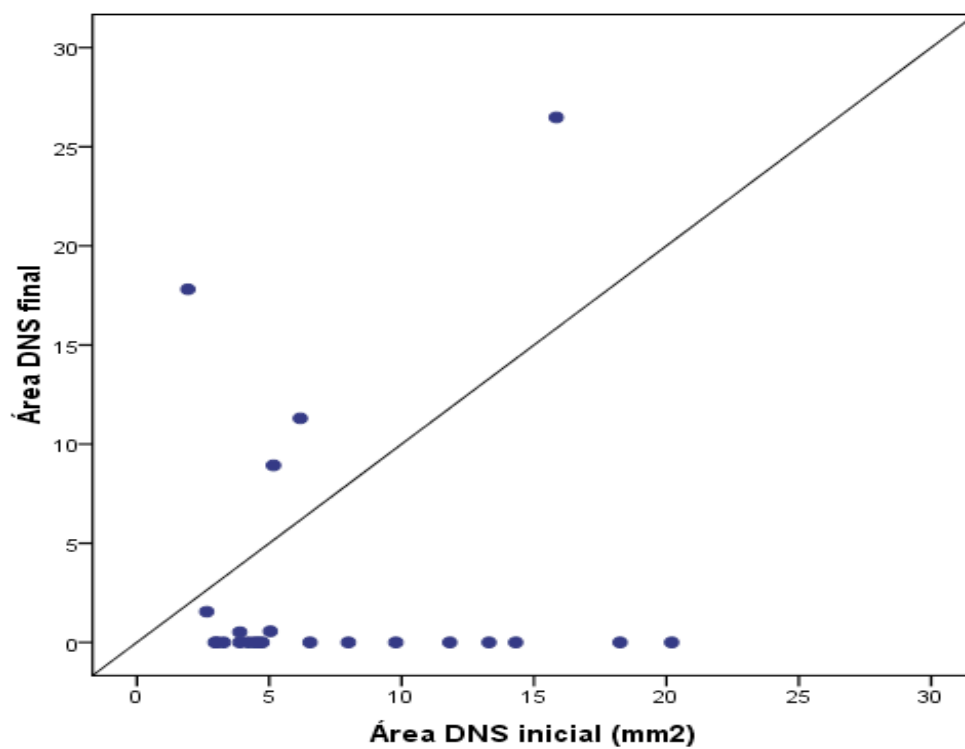


Gráfico 12. Medición del área de DNS (mm²) en la retinografía con filtro verde inicial y final.

5.7 Autofluorescencia

5.7.1 Características de la autofluorescencia inicial

Alrededor del 40% de los pacientes presentaban un DNS hiperautofluorescente y el resto isoautofluorescente. La mayoría de los bordes del DNS eran isoautofluorescentes y de los depósitos granulares hiperautofluorescentes. Más del 80% de las alteraciones del EPR mostraban un patrón de autofluorescencia mixto, siendo lo más frecuente encontrar uno o dos grupos de alteración del EPR. Los puntos de fuga de la AFG se observaban mayoritariamente hipoautofluorescentes en la AF.

AUTOFLUORESCENCIA INICIAL		
DNS	Hiper	17 (42,5%)
	Iso	23 (57,5%)
Bordes del DNS	Hiper	6 (15%)
	Iso	34 (85%)
Depósitos granulares	Hiper	16 (76,2%)
	Iso	4 (19%)
	Hipo	1 (4,8%)
Visualización depósitos granulares	No	19 (47,5%)
	Sí	21 (52,5%)
Alteración del EPR	Mixto	29 (82,9%)
	Hipo	6 (17,1%)
Número de grupos de alteración del EPR	0	5 (12,5%)
	1	14 (35%)
	2	13 (32,5%)
	3	4 (10%)
	4	3 (7,5%)
	5	1 (2,5%)
Alteración del EPR ojo adelfo	No	10 (27,8%)
	Sí	26 (72,2%)
Puntos de fuga	Hiper	1 (2,8%)
	Iso	3 (8,3%)
	Hipo	32 (88,9%)

Tabla 32. Características de la autofluorescencia inicial.

5.7.2 Características de la autofluorescencia final

El número de pacientes es menor respecto a la AF inicial debido a la desaparición del DNS y a la falta de esta prueba al final del estudio. Las características son mostradas en la tabla 33.

AUTOFLUORESCENCIA FINAL		
DNS	Hiper	6 (85,7%)
	Iso	1 (14,3%)
Bordes del DNS	Hiper	2 (28,6%)
	Iso	5 (71,4%)
Depósitos granulares	Hiper	11 (61,1%)
	Iso	7 (38,9%)
Alteración del EPR	Hiper	1 (3,1%)
	Mixto	29 (90,6%)
	Hipo	2 (6,3%)
Número de grupos de alteración del EPR	0	2 (6,1%)
	1	10 (30,3%)
	2	11 (33,3%)
	3	3 (9,1%)
	4	6 (18,2%)
	5	1 (3%)
Alteración del EPR ojo adelfo	No	7 (28%)
	Sí	18 (72%)
Puntos de fuga	Hiper	1 (3,2%)
	Hipo	30 (96,8%)

Tabla 33. Características de la autofluorescencia final.

5.7.3 Cambios en la autofluorescencia inicial y final

En más del 40% de los pacientes se observó un cambio en el DNS que mostraba isoautofluorescencia inicial e hiperautofluorescencia en la prueba final. En un 25% de los pacientes con hiperautofluorescencia del DNS se observó un cambio a isoautofluorescencia en la prueba final. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,625$).

RESULTADOS

			DNS Autofluorescencia final		p-valor*
			HiperAF	IsoAF	
DNS Autofluorescencia inicial	HiperAF	n	3	1	0,625
		% del total	42,9%	25%	
	IsoAF	n	3	0	
		% del total	42,9%	0%	

Tabla 34. Cambios en la autofluorescencia del desprendimiento neurosensorial entre la autofluorescencia inicial y final.

p- valor calculado mediante test de McNemar*.

En alrededor del 30% de los pacientes se observó un cambio en los bordes del DNS que mostraban isoautofluorescencia inicial e hiperautofluorescencia en la prueba final. En un 14% de los pacientes con hiperautofluorescencia de los bordes del DNS se observó un cambio a isoautofluorescencia en la prueba final. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=1$).

			Bordes DNS Autofluorescencia final		p-valor*
			HiperAF	IsoAF	
Bordes DNS Autofluorescencia inicial	HiperAF	n	0	1	1
		% del total	0%	14,3%	
	IsoAF	n	2	4	
		% del total	28,6%	57,1%	

Tabla 35. Cambios en la autofluorescencia de los bordes DNS entre la autofluorescencia inicial y final.

p-valor calculado mediante test de McNemar*.

En un 9% de los pacientes se observó un cambio en los depósitos granulares que mostraban isoautofluorescencia inicial e hiperautofluorescencia en la prueba final. En un 27% de los pacientes con hiperautofluorescencia de los depósitos granulares se observó un cambio a isoautofluorescencia en la prueba final. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,625$).

			Depósitos granulares autofluorescencia final		p-valor*
			HiperAF	IsoAF	
Depósitos granulares autofluorescencia inicial	HiperAF	n	5	3	0,625
		% del total	45,5%	27,3%	
	IsoAF	n	1	2	
		% del total	9,1%	18,2%	

Tabla 36. Cambios en la autofluorescencia de los depósitos granulares del DNS entre la autofluorescencia inicial y final.

p-valor calculado mediante test de McNemar*.

Más del 90% de los pacientes no mostraron cambios en cuanto al patrón de autofluorescencia de la alteración del EPR entre la prueba inicial y la final.

			Alteración del EPR ojo afecto en autofluorescencia final		p-valor*
			Mixto	HipoAF	
Alteración del EPR ojo afecto en autofluorescencia Inicial	Mixto	n	25	0	0,625
		% del total	86,2%	0%	
	HipoAF	n	2	2	
		% del total	6,9%	6,9%	

Tabla 37. Cambios en el patrón de autofluorescencia de la alteración del EPR del ojo afecto entre la autofluorescencia inicial y final.

p-valor calculado mediante test de McNemar*.

RESULTADOS

En un 30% de pacientes se apreciaron más grupos de alteración del EPR en la AF final respecto a la inicial. En un 3% hubo menos grupos de alteración del EPR en la AF final. Estos cambios fueron estadísticamente significativos ($p=0,002$).

			Número de grupos de alteración del EPR AF Final						p-valor*
			0	1	2	3	4	5	
Número de grupos de alteración del EPR AF Inicial	0	n	2	3					0,002
		% Total	6,1%	9,1%					
	1	n		6	5				
		% Total		18,2 %	15,2 %				
	2	n		1	6	2	2		
		% Total		3,0%	18,2 %	6,1%	6,1%		
	3	n				1	1		
		% Total				3,0%	3,0%		
	4	n					3		
		% Total					9,1%		
	5	n						1	
		% Total						3,0%	

Tabla 38. Cambio en el número de grupos de alteración del EPR entre la autofluorescencia inicial y final. Celdas con relleno indican los cambios entre las 2 pruebas.
p-valor calculado mediante test de Wilcoxon*.

En menos del 5% de los pacientes se observó alteración del EPR del ojo adelfo en la AF final no estando presente en la inicial. En un 8% de los pacientes se objetivó alteración del EPR del ojo adelfo en la AF inicial pero no se encontró en la final. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=1$).

			Alteración del EPR ojo adelfo en Autofluorescencia Final		p-valor*
			No	Si	
Alteración del EPR ojo adelfo en Autofluorescencia Inicial	No	n	5	1	1
		% del total	20%	4%	
	Si	n	2	17	
		% del total	8%	68%	

Tabla 39. Cambios en la visualización de la alteración del EPR del ojo adelfo entre la autofluorescencia inicial y final.

p-valor calculado mediante test de McNemar*.

Más del 95% de los pacientes mantuvieron la hipoautofluorescencia del punto de fuga en la AF final.

5.8 Angiografía fluoresceínica

Más de la mitad de los pacientes presentaron en la AFG un patrón de fuga en mancha de tinta. El punto de fuga se localizaba en la mácula nasal superior en casi un 40% de los casos, seguido por la fóvea (22%). Aproximadamente en un 70% de los casos solo se observaba un punto de fuga. El resto de características son mostradas en la tabla 40.

RESULTADOS

ANGIOGRAFÍA FLUORESCÉINICA INICIAL		
Patrón de fuga	Humo de chimenea	8 (22,2%)
	Mancha de tinta	20 (55,6%)
	Indeterminado	8 (22,2%)
Localización de la fuga	Foveolar	8 (22,2%)
	Nasal superior	14 (38,9%)
	Nasal inferior	5 (13,9%)
	Temporal superior	7 (19,4%)
	Temporal inferior	2 (5,6%)
Número de puntos de fuga	1	25 (69,4%)
	2	7 (19,4%)
	3	2 (5,6%)
	4	1 (2,8%)
	5	1 (2,8%)

Tabla 40. Características de la angiografía fluoresceínica inicial.

En aquellos pacientes que se realizó una segunda AFG, el patrón de fuga cambió en un 66% de ellos. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,572$).

			Patrón AFG final			p-valor*
			Humo de chimenea	Mancha de tinta	Indeterminado	
Patrón AFG Inicial	Humo de chimenea	n	0	0	1	0,572
		% Total	0%	0%	16,7%	
	Mancha de tinta	n	1	2	1	
		% Total	16,7%	33,3%	16,7%	
	Indeterminado	n	0	1	0	
		% Total	0%	16,7%	0%	

Tabla 41. Cambio en el patrón angiográfico entre la angiografía inicial y final.

Celdas con relleno indican los cambios entre las 2 pruebas.

p-valor calculado mediante test de McNemar*.

En un 33% de las segundas AFG el número de puntos de fuga respecto a la AFG inicial se mantuvo estable. La mitad de los pacientes presentaron más puntos de fuga en la AFG inicial. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,262$).

5.9 Angiografía con verde de indocianina

En todos los pacientes se observó dilatación de los vasos coroideos. En tiempo precoces de la ICG se observó hipofluorescencia en un 45% de los casos. En un 40% de los pacientes se apreciaron puntos hiper o hipofluorescentes. Se pudo localizar el punto de fuga en un 65% de los casos, con hipermeabilidad coroidea a su alrededor en todos los casos. El resto de características se muestran en la tabla 42.

ANGIOGRAFÍA CON VERDE DE INDOCIANINA		
Dilatación venosa	Sí	35 (100%)
Hipofluorescencia precoz	No	19 (54,3%)
	Sí	16 (45,7%)
Puntos hiperfluorescentes	No	21 (60%)
	Sí	14 (40%)
Puntos hipofluorescentes	No	21 (60%)
	Sí	14 (40%)
Punto de fuga	No	12 (34,3%)
	Sí	23 (65,7%)
Número de puntos de fuga	1	16 (69,6%)
	2	5 (21,7%)
	3	2 (8,7%)
Hipermeabilidad alrededor del punto de fuga	Sí	35 (100%)
Hipermeabilidad fuera del punto de fuga	No	23 (65,7%)
	Sí	12 (34,3%)
Hipermeabilidad en ojo adelfo	No	12 (38,7%)
	Sí	19 (61,3%)

Tabla 42. Características de la angiografía con verde de indocianina.

5.10 OCT**5.10.1 Características de la OCT inicial**

Todos los pacientes incluidos en el estudio por definición presentaban DNS macular.

En los casos en los que se observaban depósitos en la OCT inicial, éstos se encontraban con mayor frecuencia en la retina externa (90%), seguido por el EPR (70%), la retina interna (52%) y por último el LSR (27%). Se observaron DEP en un 27% de los casos y un EPR irregular en más del 80%. El resto de características se muestran en la tabla 43.

OCT INICIAL		
Depósitos en retina interna	No	19 (47,5%)
	Sí	21 (52,5%)
Depósitos en retina externa	No	4 (10%)
	Sí	36 (90%)
Depósitos en LSR	No	29 (72,5%)
	Sí	11 (27,5%)
Depósitos en EPR	No	12 (30%)
	Sí	28 (70%)
Elongación segmentos externos fotoreceptores	No	9 (22,5%)
	Sí	31 (77,5%)
EPR irregular	No	7 (17,5%)
	Sí	33 (82,5%)
DEP	No	29 (72,5%)
	Sí	11 (27,5%)
Rotura EPR	No	39 (97,5%)
	Sí	1 (2,5%)
DEP múltiples pequeños	No	35 (87,5%)
	Sí	5 (12,5%)
Punto de fuga	Sin alteraciones	2 (5,6%)
	Irregularidad EPR	25 (69,4%)
	DEP	9 (25%)
DNS subfoveolar	No	5 (12,8%)
	Sí	34 (87,2%)
Quistes intraretinianos	No	38 (97,4%)
	Sí	1 (2,6%)
DEP dentro del DNS	No	25 (64,1%)
	Sí	14 (35,9%)
DEP fuera del DNS	No	34 (87,2%)
	Sí	5 (12,8%)

Tabla 43. Características de la tomografía de coherencia óptica inicial.

5.10.2 Cambios entre la OCT inicial y la final.

En más del 25% de los pacientes no se visualizaron depósitos intraretinianos en la OCT final a pesar de haberlo hecho en la inicial. Menos del 3% de los pacientes presentaron depósitos de nueva aparición en esta localización en la OCT final. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=1$).

			Depósitos intraretinianos OCT Final		p-valor*
			No	Si	
Depósitos intraretinianos OCT Inicial	No	n	17	1	1
		% del total	43,6%	2,6%	
	Si	n	11	10	
		% del total	28,2%	25,6%	

Tabla 44. Cambios en la visualización de los depósitos intraretinianos entre la tomografía de coherencia óptica inicial y final.
p-valor calculado mediante test de McNemar*.

En alrededor de un 40% de los pacientes se visualizaron depósitos en la retina externa en la OCT inicial pero no en la OCT final. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p<0,001$).

			Depósitos en retina externa OCT Final		p-valor*
			No	Si	
Depósitos en retina externa OCT Inicial	No	n	3	0	<0,001
		% del total	7,7%	0%	
	Si	n	15	21	
		% del total	38,5%	53,8%	

Tabla 45. Cambios en la visualización de los depósitos en la retina externa entre la tomografía de coherencia óptica inicial y final.
p-valor calculado mediante test de McNemar*.

RESULTADOS

En más del 55% de los pacientes no se observaron depósitos en el EPR en la OCT final habiendo estado presente en la OCT inicial. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

			Depósitos en EPR OCT Final		p-valor*
			No	Si	
Depósitos en EPR OCT Inicial	No	n	11	0	<0,001
		% del total	28,2%	0%	
	Si	n	16	12	
		% del total	57,1%	42,9%	

Tabla 46. Cambios en la visualización de los depósitos en el epitelio pigmentario de la retina entre la tomografía de coherencia óptica inicial y final.
p-valor calculado mediante test de McNemar*.

Alrededor del 65% de los pacientes presentaban elongación de los segmentos externos de los fotorreceptores en la OCT inicial pero no se visualizaban en la OCT final. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

			Elongación segmentos externos OCT Final		p-valor*
			No	Si	
Elongación segmentos externos OCT Inicial	No	n	7	1	<0,001
		% del total	17,9%	2,6%	
	Si	n	26	5	
		% del total	66,7%	12,8%	

Tabla 47. Cambios en la visualización de la elongación de los segmentos externos de los fotorreceptores de la retina entre la tomografía de coherencia óptica inicial y final.
p-valor calculado mediante test de McNemar*.

En más del 50% de los pacientes se observó irregularidad del EPR en la OCT inicial pero no en la final. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

			Irregularidad EPR OCT Final		p-valor*
			No	Si	
Irregularidad EPR OCT Inicial	No	n	6	1	<0.001
		% del total	15,4%	2,6%	
	Si	n	21	11	
		% del total	53,8%	28,2%	

Tabla 48. Cambios en la visualización de la irregularidad en el epitelio pigmentario de la retina entre la tomografía de coherencia óptica inicial y final.
p-valor calculado mediante test de McNemar*.

En un 23% de los pacientes no se observaron DEP en la OCT inicial pero sí en la OCT final. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p=0,021$).

			DEP OCT Final		p-valor*
			No	Si	
DEP OCT Inicial	No	n	19	9	0,021
		% del total	48,7%	23,1%	
	Si	n	1	10	
		% del total	2,6%	25,6%	

Tabla 49. Cambios en la visualización de los desprendimientos del epitelio pigmentario de la retina entre la tomografía de coherencia óptica inicial y final.
p-valor calculado mediante test de McNemar*.

Más del 90% de los pacientes no presentaron cambios en cuanto a la rotura del EPR, la presencia de DEP dentro del DNS y de DEP múltiples pequeños entre la OCT inicial y final. En ningún paciente se objetivó cambios en cuanto a la presencia de quistes intraretinianos y de DEP fuera del DNS entre la OCT inicial y final.

En un 74 % de los pacientes el DNS afectaba la fóvea en la OCT inicial pero no en la final. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p<0,001$).

RESULTADOS

			DNS subfoveolar OCT Final		p-valor*
			No	Si	
DNS subfoveolar OCT Inicial	No	n	0	5	<0,001
		% del total	0%	12,8%	
	Si	n	29	5	
		% del total	74,4%	12,8%	

Tabla 50. Cambios en la afectación subfoveolar del desprendimiento neurosensorial entre la tomografía de coherencia óptica inicial y final.
p-valor calculado mediante test de McNemar*.

En un 20% de los pacientes presentaban alteración del EPR coincidente con el punto de fuga en la OCT inicial normalizándose esta alteración en la OCT final. Otro 20% de pacientes presentaban DEP en la OCT inicial observándose como una alteración del EPR en la OCT final. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,368$).

			Punto de Fuga OCT Final		p-valor*
			Normal	Alt EPR	
Punto de Fuga OCT Inicial	Normal	n	1	0	0,368
		% Total	20,0%	0%	
	Alt. EPR	n	1	2	
		% Total	20,0%	40,0%	
	DEP	n	0	1	
		% Total	0%	20,0%	

Tabla 51. Cambios en el punto de fuga entre la tomografía de coherencia óptica inicial y final. Celdas con relleno indican los cambios entre las pruebas.
p-valor calculado mediante test de McNemar*.

5.10.3 Grosor coroideo

5.10.3.1 Grosor coroideo observado

El análisis del grosor coroideo en ojos patológicos mostró que éste era mayor en el grupo CCS (media 465), seguido por el DD (media 347) y por último en los controles (media 317). La comparativa del grosor coroideo entre los tres grupos mostró diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$). También se encontraron diferencias significativas en el sub-análisis entre el grupo CCS y DD ($p = 0,001$) y entre CCS y controles ($p < 0,001$).

		CCS+DD	CCS	DD	Control	CCS vs DD vs control*	CCS vs DD**	CCS vs Control**
	n	68	40	28	35			
Grosor coroideo afecto	Media \pm Desviación	416,9 \pm 127,13	465,45 \pm 115,42	347,54 \pm 111,27	317,54 \pm 72,04	<0.001	<0.001	<0,001
	Mediana (Rango intercuartílico)	413 (330,25 - 512)	481 (392,25 - 557,5)	339 (290,75 - 397,25)	326 (260 - 373)			
	Rango	118 - 685	118 - 685	167 - 656	176 - 478			

Tabla 52. Grosor coroideo (micras) del ojo afecto según grupo diagnóstico.
p-valor calculado con prueba Kruskal-Wallis* y U de Mann Whitney**

En los ojos adelfos también se encontró un mayor grosor coroideo en el grupo CCS, con diferencias significativas en la comparativa con el grupo DD ($P = 0,013$) y entre los 3 grupos ($P = 0,019$). En cambio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo CCS y control ($p = 0,039$).

RESULTADOS

		CCS+DD	CCS	DD	Control	CCS vs DD vs control*	CCS vs DD**	CCS vs Control**
	n	68	40	28	35			
Grosor corioideo adelfo	Media \pm Desviación	338,16 \pm 111,5	363,44 \pm 113,5	292,65 \pm 94,18	317,54 \pm 72,04	0,019	0,013	0,039
	Mediana (Rango intercuartílico)	333,5 (255 - 430,75)	376,5 (282,25 - 454,25)	292 (202,5 - 358,25)	326 (260 - 373)			
	Rango	116 - 576	116 - 576	150 - 448	176 - 478			

Tabla 53. Grosor corioideo (micras) del ojo adelfo según grupo diagnóstico. Se excluyen 4 ojos en el grupo CCS y 8 en el grupo DD al presentar afectación bilateral.

p-valor calculado con prueba Kruskal-Wallis* y U de Mann Whitney **

El análisis de los grosores corioideos entre el ojo patológico y el adelfo mostró un mayor grosor en los primeros, con diferencias estadísticamente significativas respecto a los adelfos en el grupo CCS y DD ($p < 0,001$ para el análisis intragrupo de CCS y $p = 0,026$ para DD). Comparando estas diferencias entre los dos grupos no se encontró significación estadística ($p = 0,099$) para el efecto de interacción entre grupos.

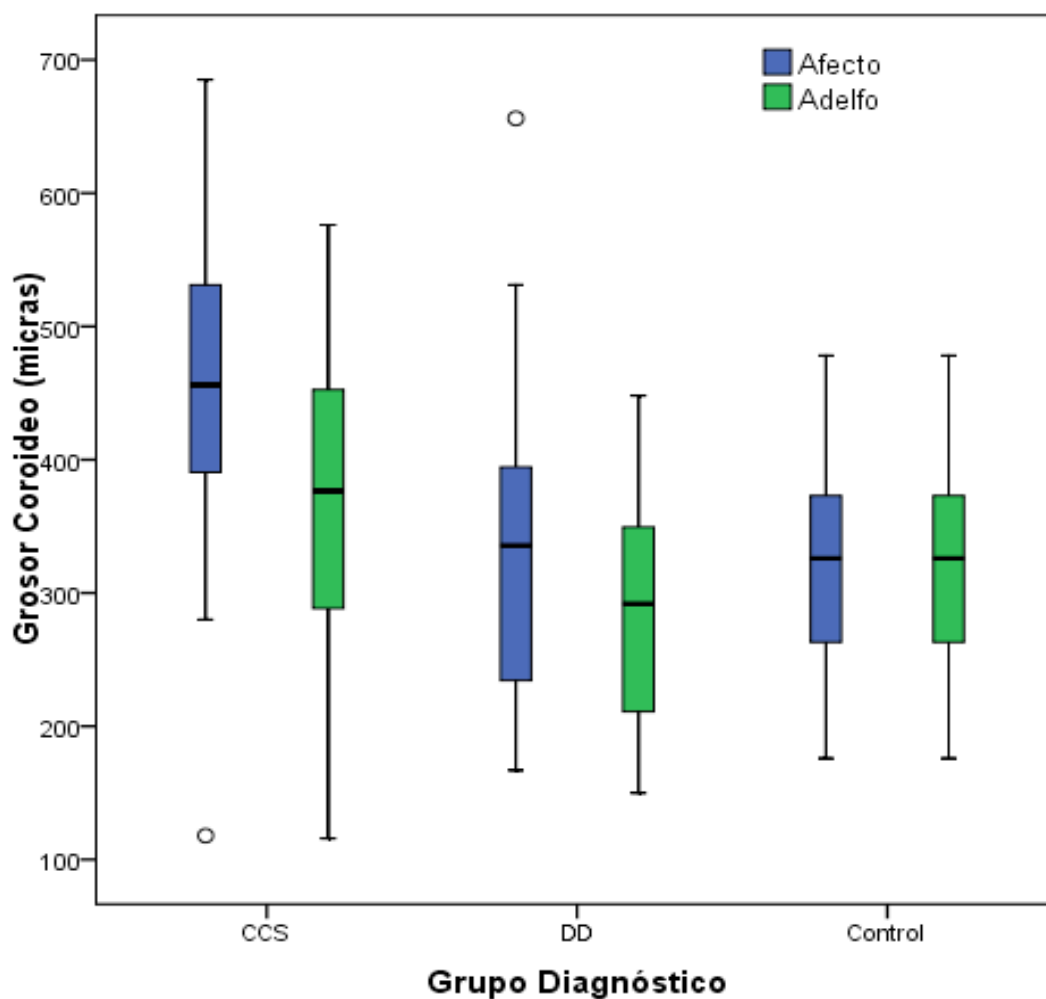


Gráfico 14. Grosor corioideo según grupo diagnóstico para ojos afecto vs adelfo.

		CCS	DD
Diferencia grosor corioideo afecto vs adelfo	Diferencia	91,25	47,65
	IC diferencia	60,12 – 122,38	5.89 – 89,41
	p-valor diferencia intragrupo*	<0,001	0,026
	p-valor diferencia intergrupos*	0,099	

Tabla 54. Diferencias entre el grosor corioideo (micras) inicial del ojo afecto y el adelfo. p-valor calculado mediante prueba ANOVA*.

5.10.3.2 Grosor coroideo y edad

Las diferencias en el grosor coroideo entre los grupos CCS y DD sin ajustar por edad se muestran en la tabla 55.

Diferencia media	Desviación estándar	p- valor*	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
117,9	28,02	<0,001	61,96	173,87

Tabla 55. Diferencias medias entre grosores coroides (micras) del grupo CCS y DD sin ajuste por edad.

p-valor calculado mediante prueba ANOVA*.

Observamos una correlación moderada entre el grosor coroideo y la edad ($R=-0,541$, $p<0,001$). A partir del diagrama de dispersión (gráfico 15) entre el grosor coroideo y la edad se escoge el punto de corte en 50 años debido a que se observa que la asociación inversa es más pronunciada en los mayores de 50 años. Con este punto de corte se observa una correlación moderada para los mayores de 50 años ($R=-0,527$, $p=0,003$) y correlación muy pobre para los menores de 50 años ($R=-0,099$, $p=0,596$).

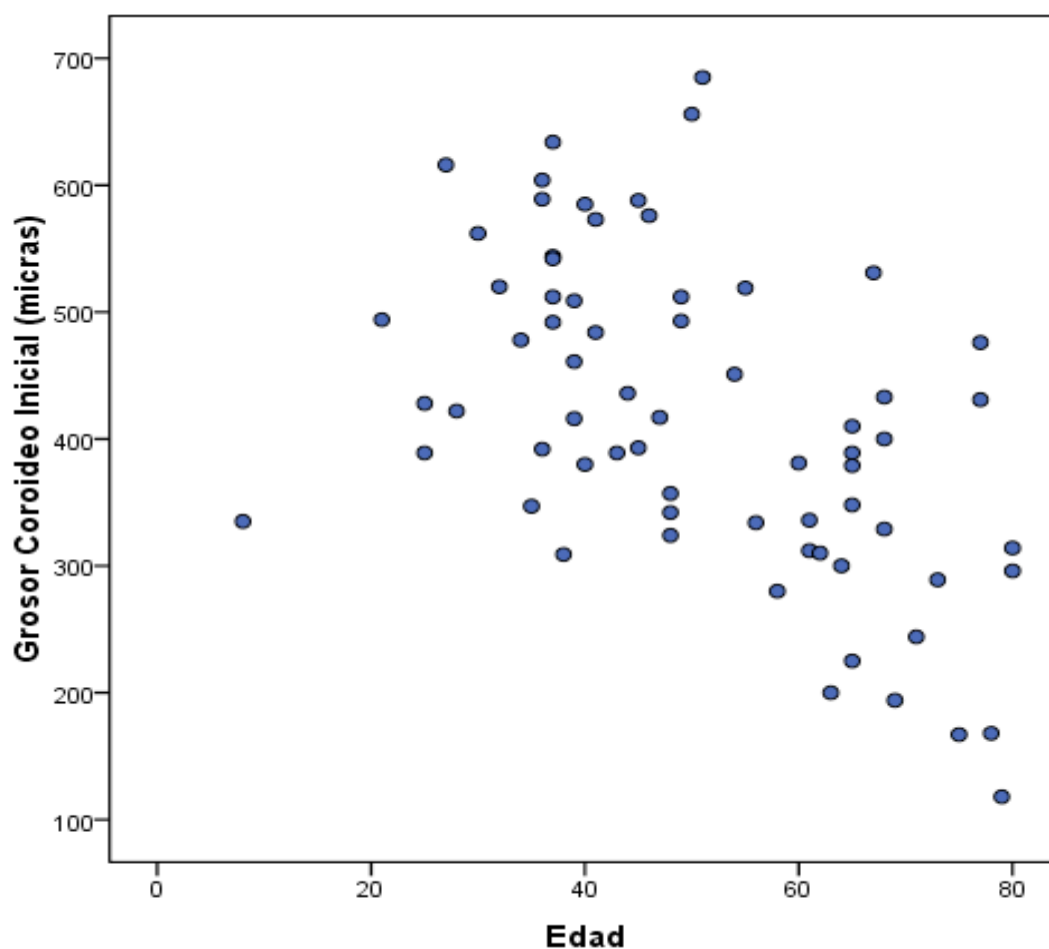


Gráfico 15. Grosor coróideo (micras) según edad.

	Total	<50 años	>50 años
Coefficiente de correlación de Pearson	-0,541	-0,099	-0,527
p-valor	<0,001	0,596	0,003

Tabla 56. Correlación entre grosor coróideo y edad para todos los pacientes, menores de 50 años y mayores de 50 años.

Para estudiar las diferencias de grosor coróideo entre el grupo CCS y DD en función de la edad se ajustaron modelos ANOVA incluyendo la edad como variable cuantitativa y cualitativa cortando en 50 años. Encontramos un efecto de interacción

RESULTADOS

estadísticamente significativo ($p=0,038$) lo que indica que las diferencias en el grosor coroideo entre los 2 grupos dependen de la edad.

Variables	Grados de libertad	F	p-valor*
Edad	1	19,11	<0,001
Grupo diagnóstico	1	8,14	0,006
Grupo diagnóstico * Edad	1	4,47	0,038

Tabla 57. Efectos simples y de interacción entre edad y grosor coroideo. p- valor calculado mediante prueba ANOVA multivariante*.

En la tabla 58 se muestran las diferencias entre los grosores coroides entre los 2 grupos ajustando a la edad media, alcanzando significación estadística ($p=0,011$).

Diferencia media	Desviación estándar	p- valor*	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
71,34	27,27	0,011	16,85	125,83

Tabla 58. Diferencia estimada entre grosores coroides (micras) del grupo CCS y DD ajustando a edad media. p-valor calculado mediante prueba ANOVA*.

Para estudiar como afecta la edad a las diferencias entre los grupos estimamos el grosor coroideo para cada grupo para distintas edades. Se observa que las diferencias entre los grosores coroides disminuyen a mayor edad al ir disminuyendo los valores de los mismos. Estas diferencias se encuentran representadas en la tabla 59 y el gráfico 16.

Décadas	Grupo diagnóstico	Media	Desviación estándar	Intervalo de Confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
30	CCS	547,080	25,804	495,531	598,628
	DD	402,215	34,459	333,375	471,054
40	CCS	492,203	17,285	457,671	526,734
	DD	383,125	26,696	329,793	436,456
50	CCS	437,325	17,419	402,526	472,124
	DD	364,035	20,946	322,190	405,879
60	CCS	382,448	26,072	330,363	434,533
	DD	344,945	19,120	306,747	383,142

Tabla 59. Grosor coroideo (micras) medio estimado en el grupo CCS y DD por décadas.

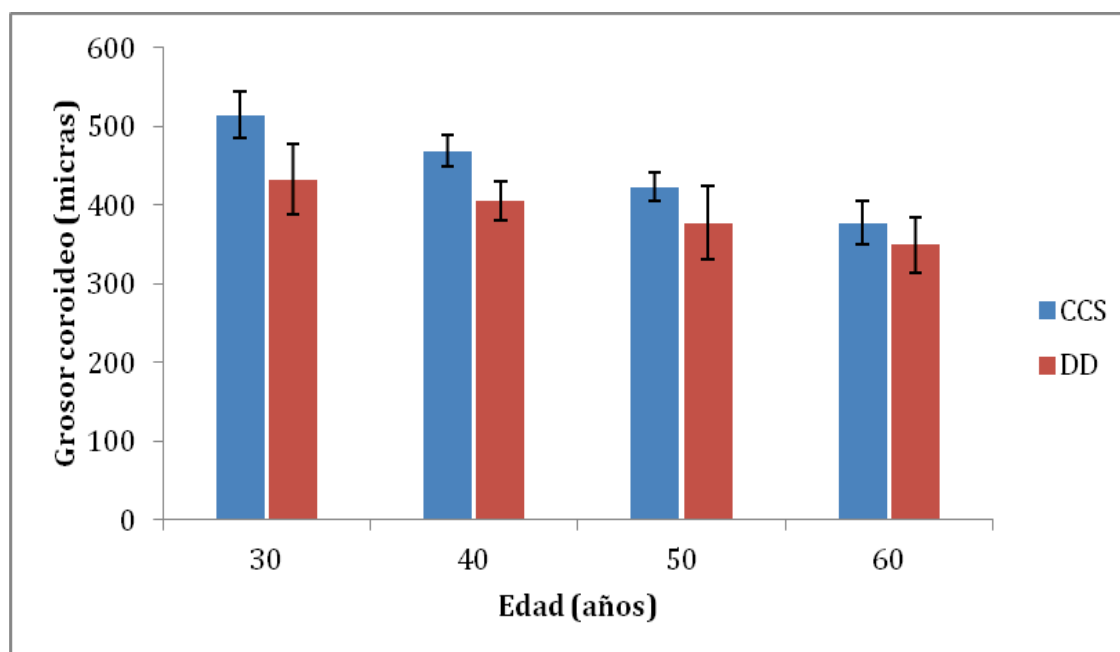


Gráfico 16. Grosos coroides medios estimados y desviación estándar por décadas.

RESULTADOS

La tabla 60 muestra los resultados del ANOVA incluyendo la edad con punto de corte en 50 años. No encontramos efecto de interacción estadísticamente significativo ($p=0,271$) pero las diferencias estimadas en los menores de 50 años son 115,25 micras ($p=0,009$) mientras que en los mayores de 50 años las diferencias son de 49,81 micras ($p=0,222$).

Variable	Grados de libertad	F	p-valor*
Grupo diagnóstico	1	7,841	0,007
Edad 50 años	1	7,321	0,009
Grupo diagnóstico * Edad 50 años	1	1,233	0,271

Tabla 60. Efectos simples y de interacción entre edad y grosor coroideo con punto de corte en 50 años.

p-valor calculado mediante prueba ANOVA multivariante*.

Edad	Diferencia media	Desviación estándar	p- valor*	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
<50 años	115,25	42,95	0,009	29,449	201,059
>50 años	49,81	40,37	0,222	-30,845	130,463

Tabla 61. Diferencias medias entre grosores coroides (micras) del grupo CCS y DD para menores y mayores de 50 años.

p-valor calculado mediante prueba ANOVA*.

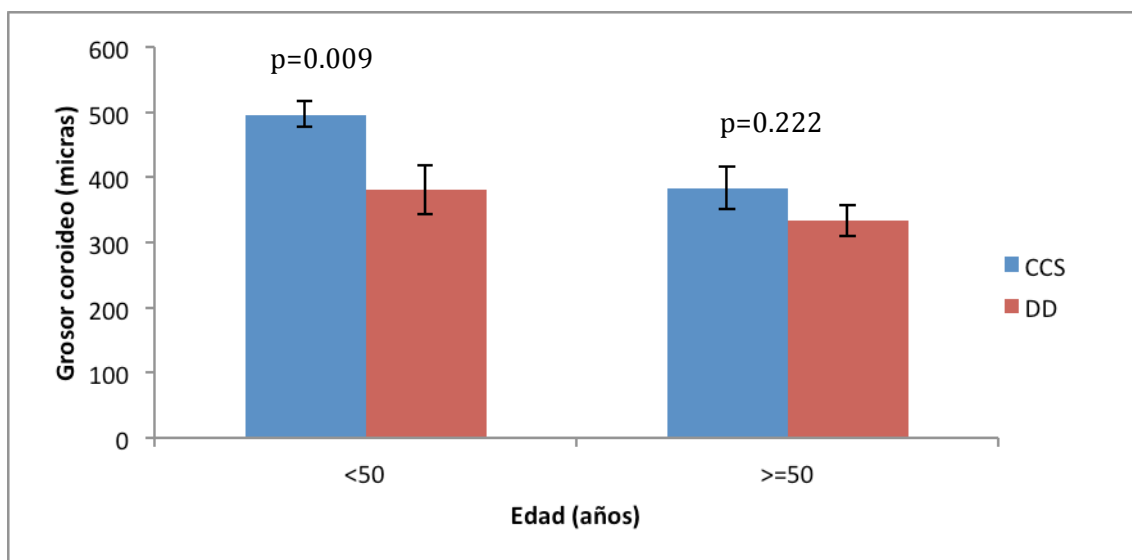


Gráfico 17. Grosor coroideo estimado ajustando por edad media en menores y mayores de 50 años.
p-valor calculado mediante prueba ANOVA.

5.10.3.3 Grosor coroideo y sexo

Al comparar los grosores coroideos por sexo encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p=0,017$) con menores grosores en mujeres.

	Hombre	Mujer	p-valor *
	47	21	
Media \pm Desviación	441 \pm 130,74	362,95 \pm 102,01	0,017
Mediana (Rango intercuartílico)	433 (336 - 544)	380 (284,5 - 441)	
Rango	118 - 685	167 - 519	

Tabla 62. Grosores coroideos (micras) según sexo en grupo CCS y DD.
p-valor calculada mediante prueba U de Mann Whitney*.

RESULTADOS

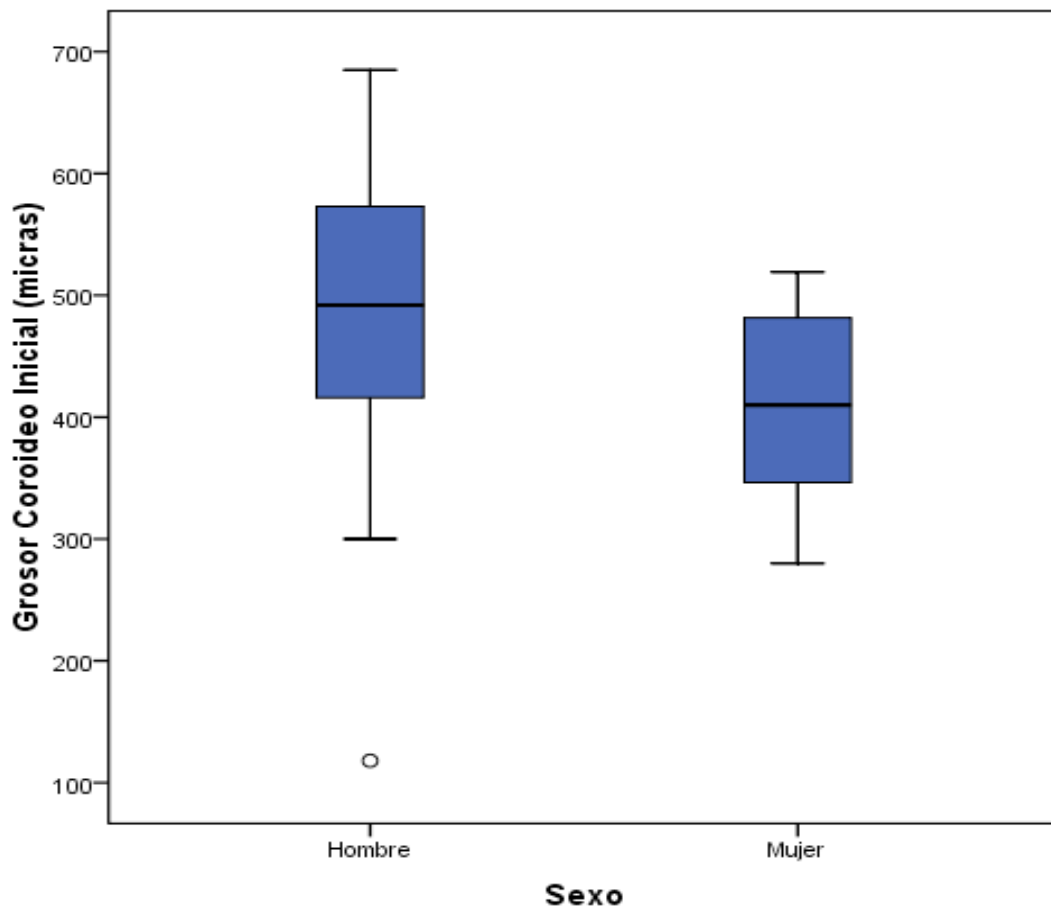


Gráfico 18. Grosos coroides (micras) en grupo CCS y DD por sexo.

Realizamos un análisis de la varianza en el que incluimos grupo diagnóstico, edad y sexo como efectos simples y las interacciones de edad y sexo con grupo diagnóstico. Encontramos un efecto de interacción entre grupo y edad estadísticamente significativo ($p=0,046$) como los análisis previos. En cambio, el efecto de interacción sexo por grupo diagnóstico no fue estadísticamente significativo ($p=0,485$).

Variables	Grados de libertad	F	p-valor*
Grupo Diagnóstico	1	6,839	0,011
Sexo	1	0,002	0,962
Edad	1	17,065	<0,001
Grupo Diagnóstico * Edad	1	4,151	0,046
Grupo diagnóstico * Sexo	1	0,493	0,485

Tabla 63. Efectos simples y de interacción entre edad, sexo y grosor coroideo. p- valor calculado mediante prueba ANOVA multivariante*.

5.10.3.4 Asociación de grosor coroideo con sexo y edad en sanos

No encontramos correlación entre el grosor coroideo y la edad ($R=-0,19$, $p=0,274$) y el sexo ($p=0,567$) en el grupo de los controles. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en el grosor coroideo por sexo ($p=0,567$).

Sanos	Hombre	Mujer	p-valor*
	21	14	
Mediana (Rango intercuartílico)	328 (267 - 382)	315,5 (256,25 - 373)	0,567
Rango	176 - 478	180 - 418	

Tabla 64. Grosos coroideos (micras) según sexo en grupo control. p-valor calculada mediante prueba U de Mann Whitney*.

RESULTADOS

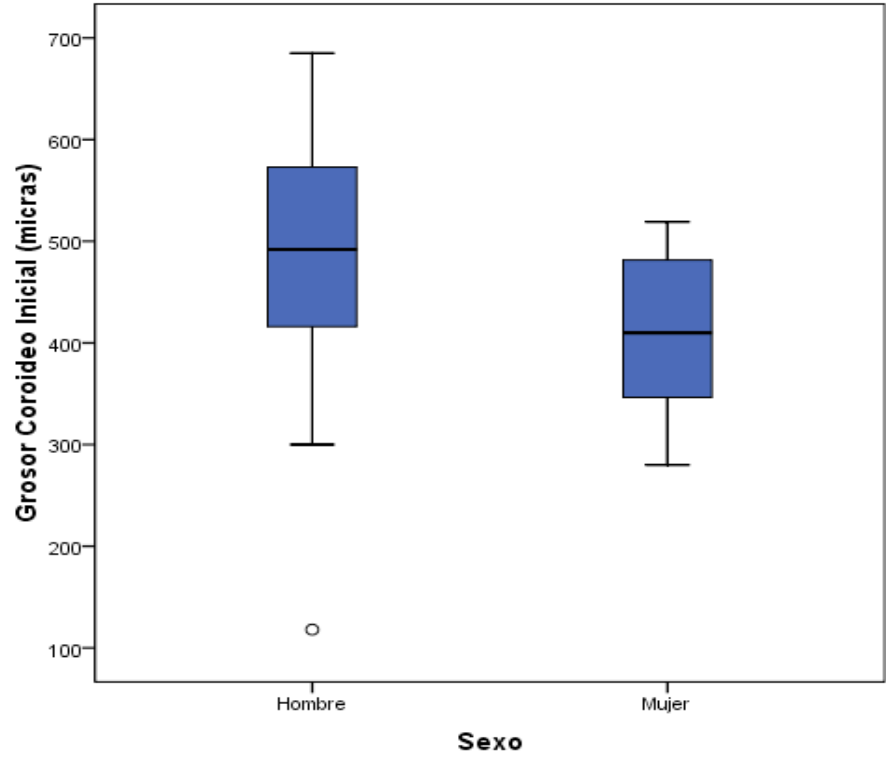


Gráfico 19. Grosor coroideo en el grupo control por sexo.

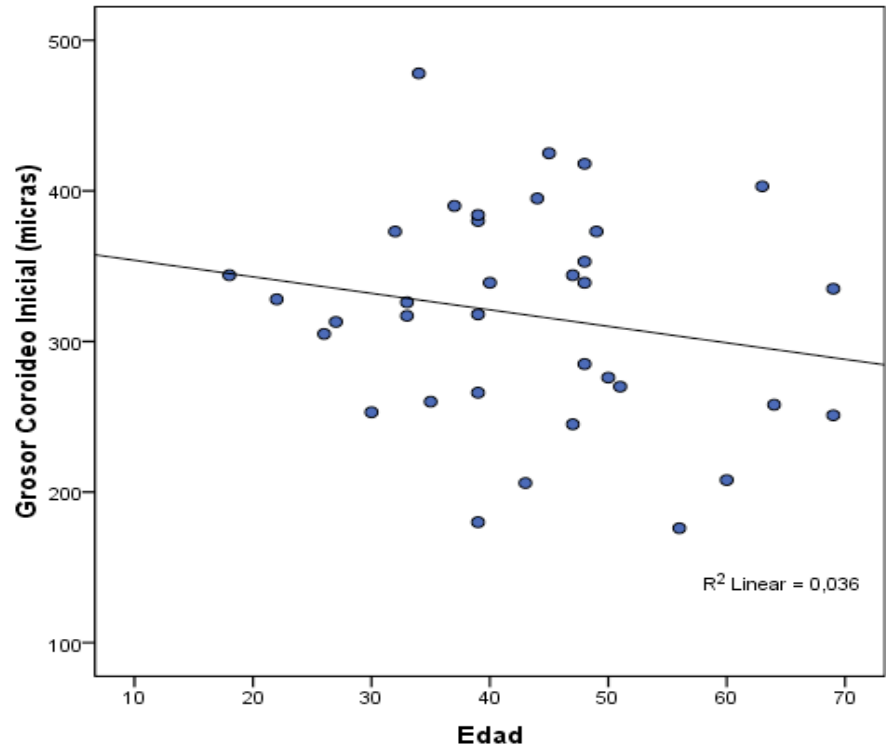


Gráfico 20. Grosor coroideo en grupo control según edad.

5.10.3.5 Cambio del grosor coroideo en el tiempo

El grosor coroideo en los pacientes con CCS disminuye a lo largo del tiempo tanto en los ojos afectados como en los adelfos, aunque de forma más evidente en los primeros al partir de valores más altos. Mediante análisis estadístico de modelos mixtos se encontraron diferencias estadísticamente significativas para los cambios en el tiempo del ojo afecto ($p<0,001$). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas para los cambios en el tiempo para el ojo adelfo ($p=0,24$).

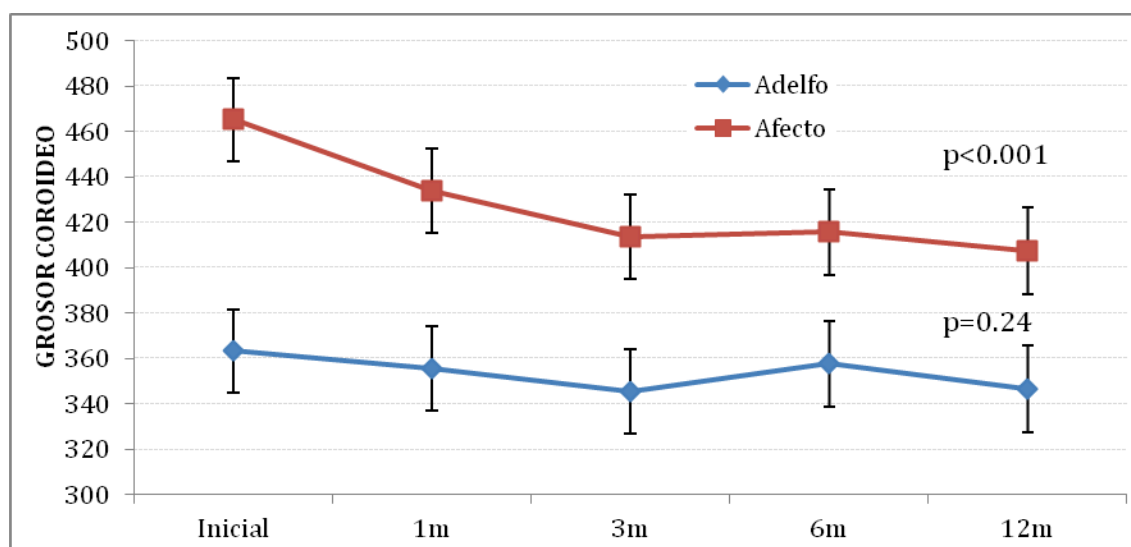


Gráfico 21. Tendencia en el tiempo (meses) del grosor coroideo (micras) en el ojo afecto (rojo) y en el adelfo (azul).
p-valor calculado mediante modelos mixtos.

Tiempo (meses)	Media	Desviación estándar	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
Inicial	465,45	17,18	430,85	500,05
1m	434,20	17,55	398,93	469,46
3m	413,81	17,61	378,44	449,17
6m	415,82	17,84	380,03	451,62
12m	407,44	18,05	371,27	443,61

Tabla 65. Grosor coroideo (micras) del ojo afecto en la evolución.

RESULTADOS

Tiempo (meses)	Media	Desviación estándar	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
Inicial	363,44	18,37	326,32	400,57
1m	355,47	18,64	317,87	393,07
3m	345,57	18,74	307,79	383,35
6m	357,69	18,97	319,49	395,89
12m	346,59	19,28	307,84	385,35

Tabla 66. Grosor coroideo (micras) del ojo adelfo en la evolución.

A pesar que la velocidad de disminución del grosor coroideo en el ojo afecto es mayor que la del adelfo no se encontraron diferencias en la evolución a lo largo del tiempo de manera estadísticamente significativa ($p=0,538$).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grosor coroideo de los ojos con CCS a los 6 meses y los controles ($p=0,001$). En cambio no se encontraron diferencias significativas entre los ojos adelfos a los 6 meses y los controles ($p=0,343$).

5.10.3.6 Grosor coroideo y recurrencias

Observamos que los casos recurrentes presentaban grosores coroides iniciales mayores ($511,83 \pm 104,75$ micras) que los no recurrentes ($434,62 \pm 119,28$), aunque sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,169$).

Recurrencia	n	Media \pm Desviación estándar	Mediana (Rango intercuartílico)	p-valor*
No	26	434,62 \pm 119,28	427,50 (369,25 – 519,25)	0,169
Sí	6	511,83 \pm 104,75	498 (445,25 – 620,50)	

Tabla 67. Grosos coroides (micras) en casos recurrentes y no recurrentes.

*p-valor calculado mediante test U Mann Whitney.

5.10.4 Grosor macular

Los pacientes con CCS presentaron mayor grosor macular inicial que los de DD, aunque sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,213$).

		CCS+DD	CCS	DD	CCS vs DD*
n		68	40	28	
Grosor macular	Media \pm Desviación	392,87 \pm 121,61	402,13 \pm 108,07	379,64 \pm 139,72	0,213
	Mediana (Rango intercuartílico)	373 (308 - 467)	382,5 (330 - 485,5)	352 (273 - 445)	
	Rango	212 - 838	212 - 690	225 - 838	

Tabla 68. Grosor macular (micras) inicial.

p-valor calculado mediante el test de U Mann Whitney*.

5.10.4.1 Cambio del grosor macular en el tiempo

En el grupo CCS, el grosor macular fue disminuyendo a lo largo del tiempo, con diferencias estadísticamente significativas ($p<0,001$) mediante el análisis estadístico con modelos mixtos. Se alcanzó significación estadística en el tercer mes y se mantuvo posteriormente.

RESULTADOS

Tiempo (meses)	Media	Desviación estándar	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
Inicial	402,12	14,62	373,21	431,04
1m	332,11	16,03	300,41	363,80
3m	284,77	16,51	252,12	317,41
6m	294,13	17,63	259,28	328,97
12m	277,49	18,64	240,65	314,33

Tabla 69. Grosor macular (micras) en la evolución.

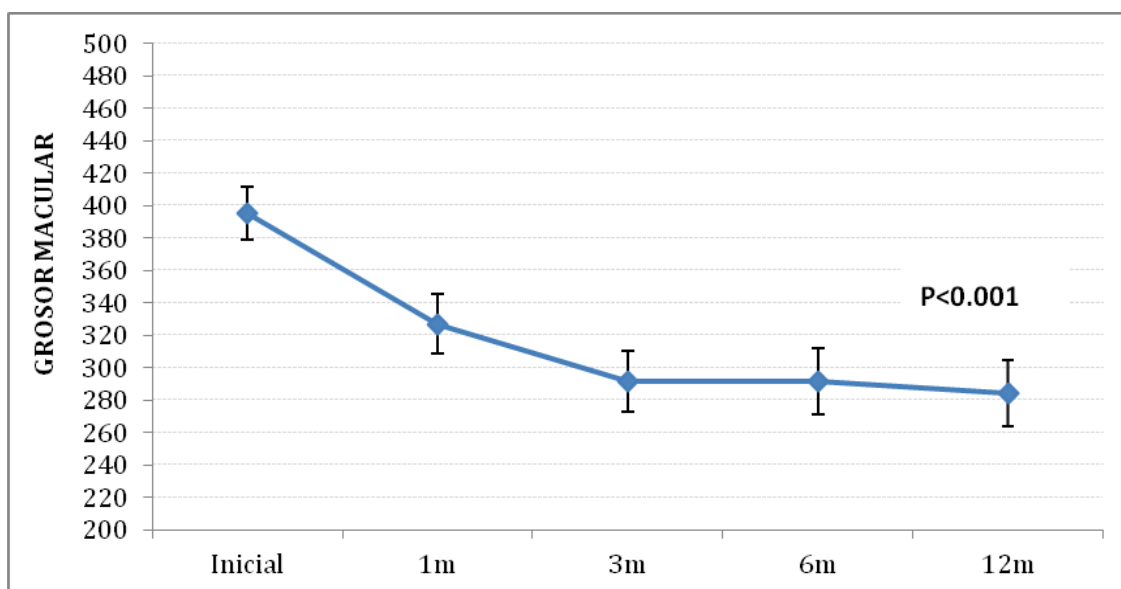


Gráfico 22. Tendencia en el tiempo (meses) del grosor macular (micras).
p-valor calculada mediante modelos mixtos.

5.10.5 Desaparición del LSR

Observamos durante el año de seguimiento un 17,5% de casos recurrentes. La mayoría de ellos (57%) se produjeron a los 6 meses, el resto a los 5,10 y 11 meses a partes iguales. En alrededor del 25% de los pacientes el LSR persistió más allá de los 6 meses. De estos, 5 pacientes recibieron tratamiento, 3 con TFD y 2 con fotocoagulación láser del punto fuga.

Mediante análisis de supervivencia con curvas de Kaplan-Meier se observó cómo desaparecía el LSR a lo largo del tiempo. A los 3 meses (IC 95% 1,04-4,96 meses), el LSR desapareció en un 50% de los pacientes. A los 6 meses el LSR desapareció en un 67% (IC 95%: 51-82%) de los pacientes y en el 80% (IC 95%: 65-92%) a los 9 meses.

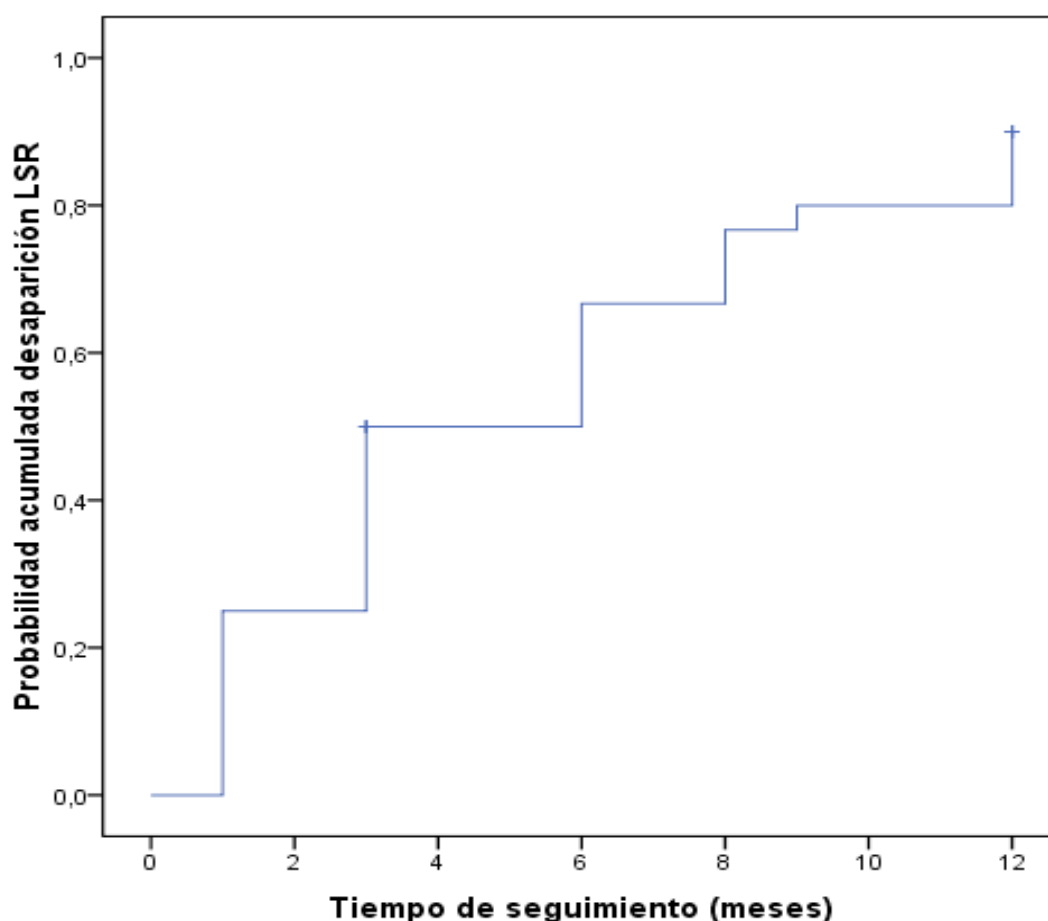


Gráfico 23. Función de supervivencia estimada por Kaplan-Meier. Desaparición del líquido subretiniano en la evolución.

5.10.6 Comparativas de la evolución en el tiempo

Para analizar la correlación entre las variables de interés escogimos como el mejor momento para ver los cambios relativos los 6 meses de evolución ya que posteriormente los valores cambiaban mínimamente para las 3 variables.

RESULTADOS

La correlación entre la AV y el grosor macular a los 6 meses fue la más alta con un coeficiente de correlación de Pearson de 0,655 ($p < 0,001$). Existe un 43% de probabilidad de que el cambio de la AV se explique por el cambio del grosor macular. Se encontró una correlación pobre-moderada entre el grosor macular y grosor coroideo ($R = 0,375$, $p = 0,054$) y una correlación pobre entre la AV y el grosor coroideo ($R = 0,275$, $p = 0,165$). Los gráficos 24, 25 y 26 muestran la correlación a los 6 meses entre las diferentes variables.

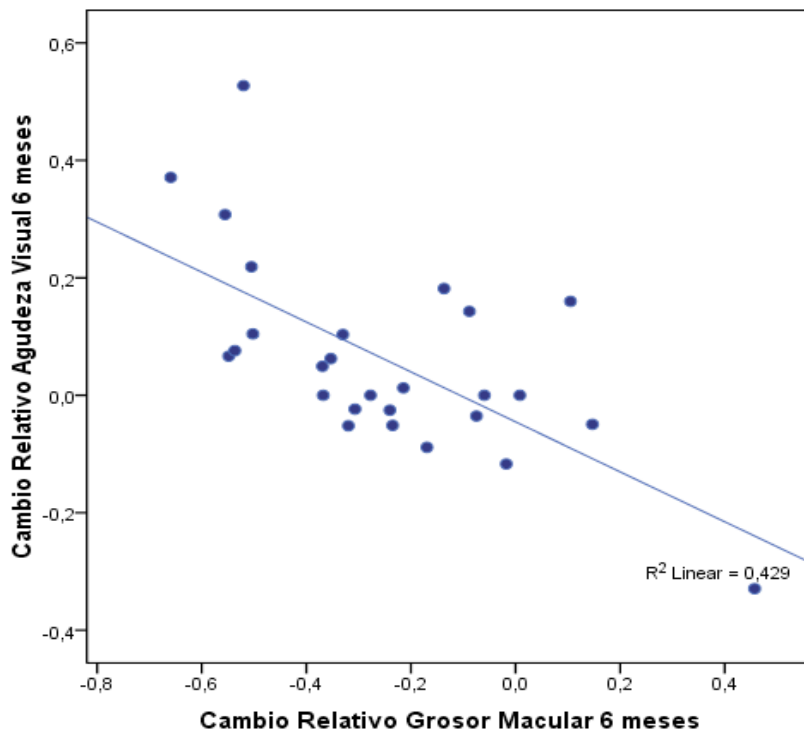


Gráfico 24. Correlación a los 6 meses entre la agudeza visual y el grosor macular. Correlación calculada mediante coeficiente de correlación de Pearson y mostrada mediante R^2 .

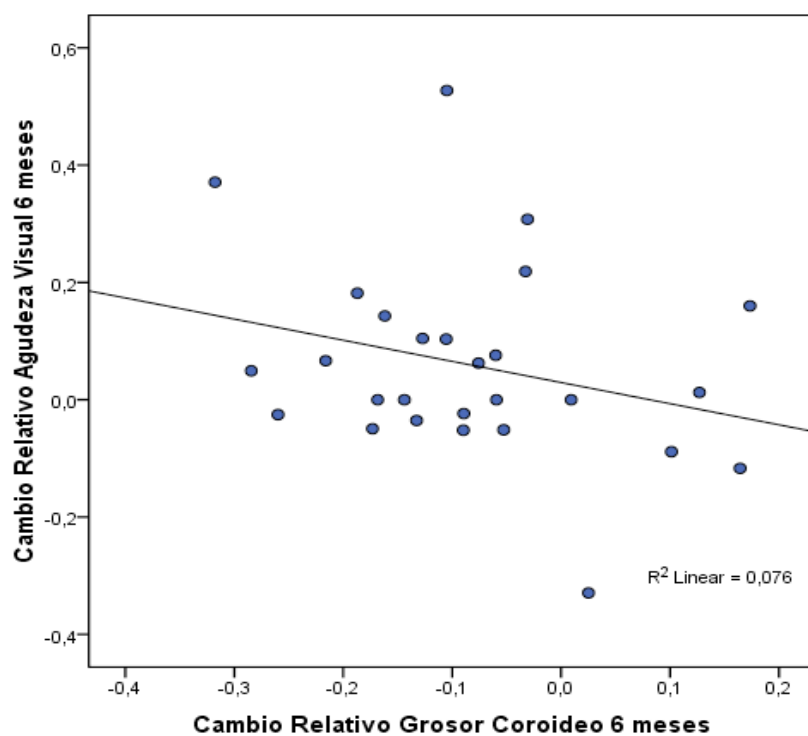


Gráfico 25. Correlación a los 6 meses entre la agudeza visual y el grosor corioideo. Correlación calculada mediante coeficiente de correlación de Pearson y mostrada mediante R^2 .

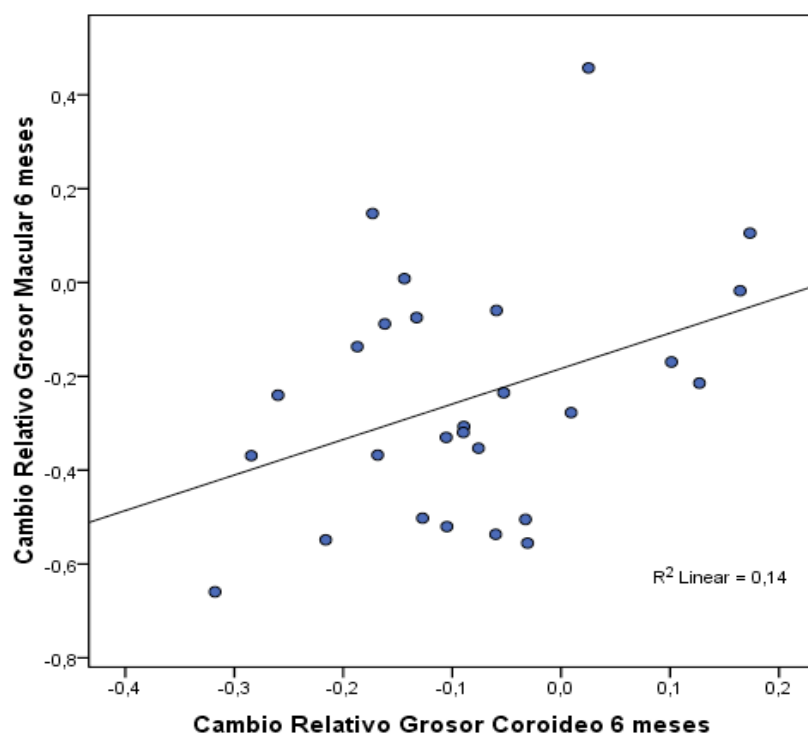


Gráfico 26. Correlación a los 6 meses entre el grosor macular y el grosor corioideo. Correlación calculada mediante coeficiente de correlación de Pearson y mostrada mediante R^2 .

5.10.7 Factores pronósticos

Frente a la categoría de referencia los valores de RR mayores de 1 se consideran de buen pronóstico y los menores de 1 de mal pronóstico. Analizamos los posibles factores pronósticos de desaparición del LSR a los 6 meses de evolución. La única variable que alcanzó significación estadística fue la presencia de depósitos hipoautofluorescentes en la AF inicial (RR=1,56, $p=0,031$). Otro posibles factores que no alcanzaron significación estadística serían el sexo femenino (RR=1,38) y el patrón angiográfico en mancha de tinta (RR=0,69).

		RR	IC95%		p-valor*
Sexo	Hombre	-	0,91	2,10	0,133
	Mujer	1,38			
Episodios previos	No	-	0,46	1,36	0,394
	Sí	0,79			
Depósitos granulares retinografía	No	-	0,66	1,69	0,814
	Sí	1,06			
Depósitos granulares AF	Hiper	-	0,26	2,30	0,649
	Iso	0,78			
	Hipo	1,56			
Depósitos granulares OCT	No	-	0,33	5,63	0,678
	Sí	1,35			
Elongación segmentos externos OCT	No	-	0,37	1,69	0,543
	Sí	0,79			
EPR irregular OCT	No	-	0,45	1,46	0,483
	Sí	0,81			
DEP OCT	No	-	0,70	1,74	0,669
	Sí	1,10			
Patrón AFG	Humo chimenea	-	0,48	1,00	0,051
	Mancha de tinta	0,69			
	Indeterminado	0,80			
G. Macular Inicial		1,00	1,00	1,00	0,362
Edad		1,00	0,98	1,02	0,922
Agudeza Visual		0,98	0,96	1,00	0,112
G. Coroideo Inicial		1,00	1,00	1,00	0,846
Área DNS Retinografía		1,02	0,98	1,07	0,279
Número de grupos de alteración EPR Autofluorescencia		0,96	0,80	1,16	0,690
Número de puntos de fuga AFG		1,09	0,71	1,70	0,689
Tiempo de evolución		0,98	0,96	1,00	0,102

Tabla 70. Factores pronósticos. RR= Riesgo relativo. “-” indica la categoría de referencia.

RESULTADOS

p-valor calculada mediante Regresión de Poisson modificada*.

5.11 Concordancia entre pruebas de imagen

El CCI entre la medición del área de DNS con retinografía a color y filtro verde fue de 0,944 con un IC al 95% entre 0,872 y 0,976.

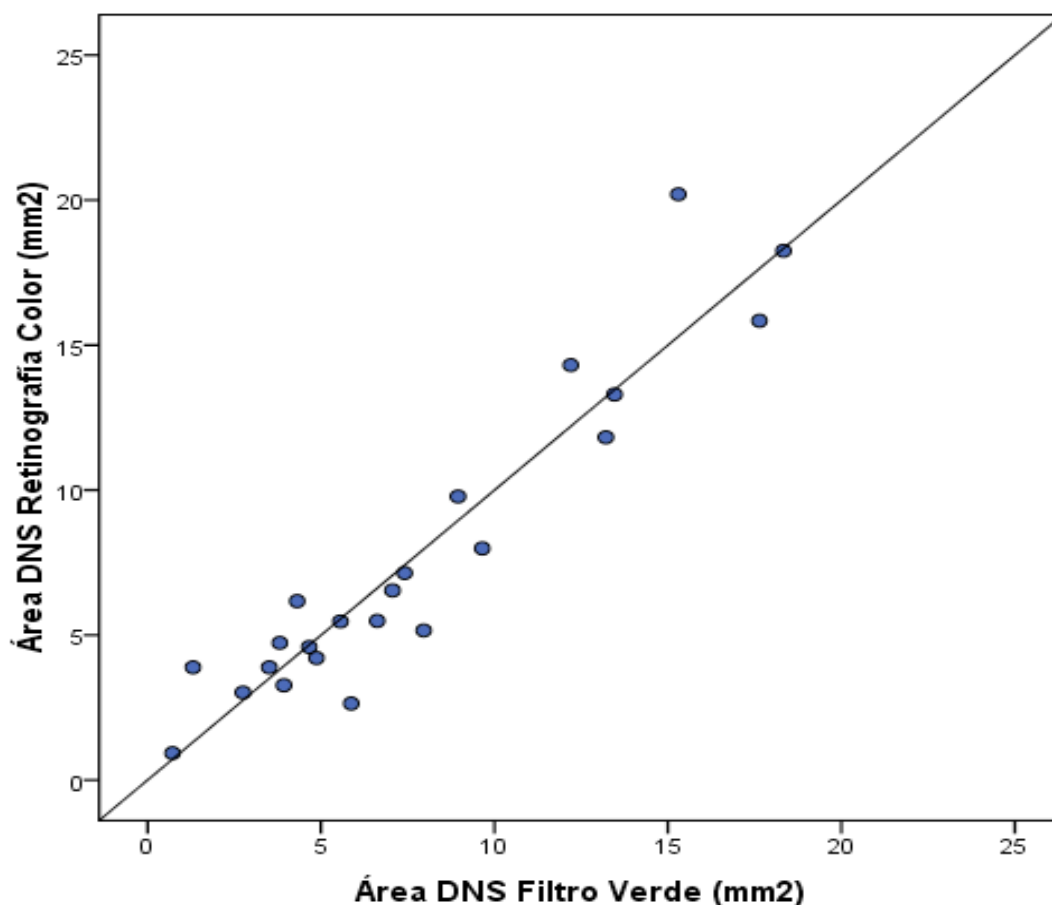


Gráfico 27. Medición del área de DNS (mm^2) con retinografía con filtro a color y verde.

En cuanto a la concordancia entre la retinografía con filtro verde y a color para la visualización de depósitos granulares encontramos un índice kappa de 0,44 (DE $\pm 0,14$) sin significación para la asimetría (test de McNemar=1).

			Depósitos granulares retinografía con filtro verde	
			No	Sí
Depósitos granulares retinografía a color	No	n	17	6
		% del total	42,5%	15%
	Sí	n	5	12
		% del total	12,5%	30%

Tabla 71. Depósitos granulares en retinografía a color vs filtro verde.

Para la visualización de alteraciones del EPR entre retinografía a color y con filtro verde encontramos un índice kappa de 0,65 (DE \pm 0,16) sin significación para la asimetría (test de McNemar=0,625).

			Alteración del EPR retinografía a color	
			No	Sí
Alteración del EPR retinografía con filtro verde	No	n	31	1
		% del total	77,5%	2,5%
	Sí	n	3	5
		% del total	7,5%	12,5%

Tabla 72. Alteración del EPR en retinografía a color vs filtro verde.

Obtuvimos una concordancia entre la AF y la retinografía a color para la visualización de depósitos granulares con un índice kappa de 0,5 (DE \pm 0,13) no siendo la asimetría estadísticamente significativa (test de McNemar=0,344).

RESULTADOS

			Depósito granulares retinografía a color	
			No	Sí
Depósitos granulares autofluorescencia	No	n	16	3
		% del total	40%	7,5%
	Sí	n	7	14
		% del total	17,5%	35%

Tabla 73. Depósitos granulares en autofluorescencia vs retinografía a color.

Obtuvimos una concordancia entre la AF y la retinografía con filtro verde para la visualización de depósitos granulares con un índice kappa de 0,45 (DE $\pm 0,14$) sin alcanzar la significación estadística para la asimetría (test de McNemar=0,55).

			Depósito granulares retinografía filtro verde	
			No	Sí
Depósitos granulares autofluorescencia	No	n	15	4
		% del total	37,5%	10%
	Sí	n	7	14
		% del total	17,5%	35%

Tabla 74. Depósitos granulares en autofluorescencia vs retinografía con filtro verde.

Obtuvimos una concordancia entre la AF y la OCT para la visualización de depósitos granulares con un índice kappa de 0,06 (DE $\pm 0,09$) siendo la asimetría estadísticamente significativa (test de McNemar $<0,001$).

			Depósito granulares OCT	
			No	Sí
Depósitos granulares autofluorescencia	No	n	2	17
		% del total	5%	42,5%
	Sí	n	1	20
		% del total	2,5%	50%

Tabla 75. Depósitos granulares en autofluorescencia vs OCT.

Obtuvimos una concordancia entre la retinografía a color y la OCT para la visualización de depósitos granulares con un índice kappa de 0,11 (DE $\pm 0,065$) siendo la asimetría estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

			Depósito granulares OCT	
			No	Sí
Depósitos granulares retinografía a color	No	n	3	20
		% del total	7,5%	50%
	Sí	n	0	17
		% del total	0%	42,5%

Tabla 76. Depósitos granulares en retinografía a color vs OCT.

Encontramos para la visualización de depósitos granulares con retinografía con filtro verde y OCT un índice kappa de 0,03 (DE $\pm 0,068$) siendo la asimetría estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

RESULTADOS

			Depósito granulares OCT	
			No	Sí
Depósitos granulares filtro verde	No	n	2	19
		% del total	5,1%	48,7%
	Sí	n	1	17
		% del total	2,6%	43,6%

Tabla 77. Depósitos granulares en retinografía con filtro verde vs OCT.

Para la visualización de alteraciones del EPR entre la autofluorescencia y la retinografía a color encontramos un índice kappa de 0,05 (DE \pm 0,03) con significación para la asimetría (test de McNemar $<0,001$).

			Alteración del EPR retinografía a color	
			No	Sí
Alteración del EPR autofluorescencia	No	n	5	0
		% del total	12,5%	0%
	Sí	n	29	6
		% del total	72,5%	15%

Tabla 78. Alteración del EPR en autofluorescencia vs retinografía a color.

Para la visualización de alteraciones del EPR entre la autofluorescencia y la retinografía con filtro verde encontramos un índice kappa de 0,07 (DE \pm 0,04) con significación para la asimetría (test de McNemar $<0,001$).

			Alteración del EPR retinografía filtro verde	
			No	Sí
Alteración del EPR autofluorescencia	No	n	5	0
		% del total	12,5%	0%
	Sí	n	27	8
		% del total	67,5%	20%

Tabla 79. Alteración del EPR en autofluorescencia vs retinografía con filtro verde.

5.12 Validez y concordancia diagnóstica

5.12.1 Validez

Los índices de validez diagnóstica para diferenciar un DNS causado por la CCS del causado por patologías de DD midiendo el grosor coroideo se muestran en la tabla 80. Se escogió el punto de corte con mayor índice de Youden (0,5) para valores mayores a 390 micras de grosor coroideo. De esta manera, diferenciaríamos una DNS causado por la CCS de otras patologías de DD con una sensibilidad del 77,5% (IC 95% 62,5-87,7%) y una especificidad del 75% (IC 95% 50-89%). Para obtener una especificidad de casi el 90% (IC 95% 73-96%) deberíamos escoger como punto de corte grosores coroides mayores a 480 micras.

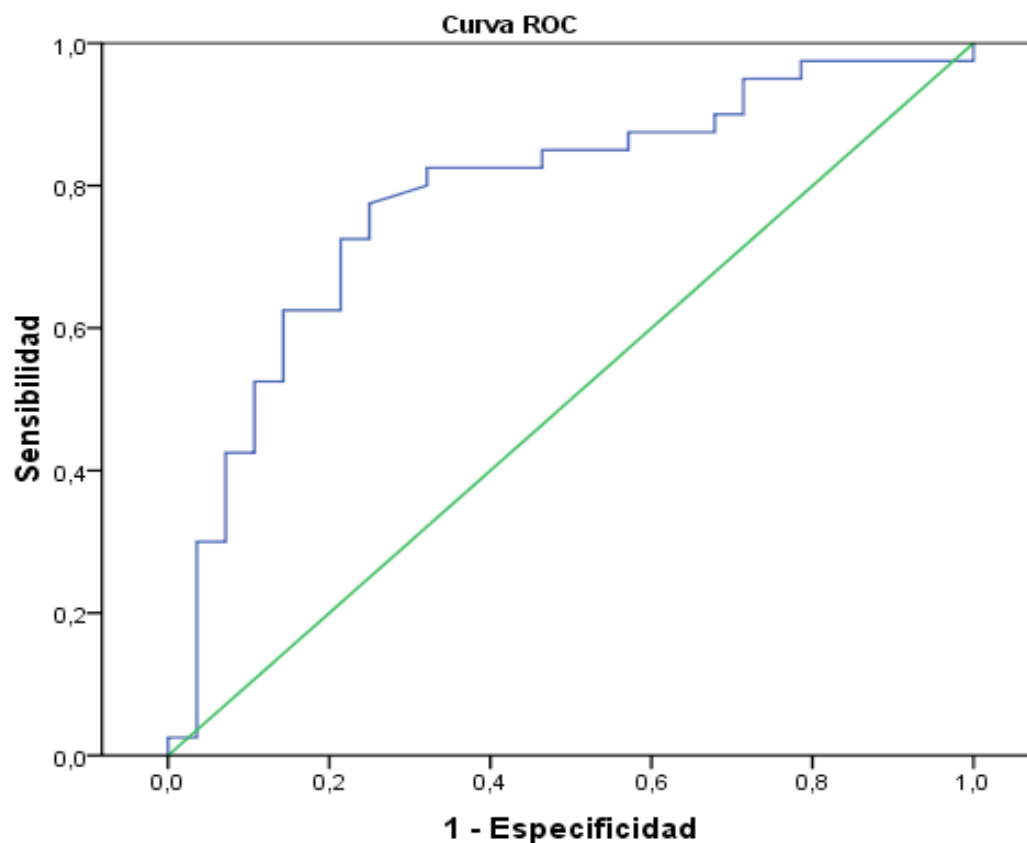


Gráfico 28. Curva ROC. Validez de la medición del grosor corioideo para el diagnóstico de CCS de DD.

Grosor corioideo	Índice Youden	S	E	AUC	VPP	VPN
≥390	0,5	77,5%	75%	0,784, IC95%: 0,67 - 0,897	81,6	70
		62,5% - 87,7%	56,6% - 87,3%		66,6 - 90,8	52,1 - 83,3
≥480	0,4	50%	89,3%		87	55,6
		35,2% - 64,8%	72,8% - 96,3%		67,9 - 95,5	41,2 - 69,1

Tabla 80. Índices de validez diagnóstica según grosor corioideo (micras). S= Sensibilidad. E= Especificidad. AUC: Área bajo la curva. VPP: Valor predictivo positivo. VPN: Valor predictivo negativo.

Como hemos visto en el apartado 5.11.5.2. las diferencias entre los grupos CCS y DD dependen de la edad. Por ello calculamos la curva ROC y los índices de validez por grupos de edad. Obtuvimos para menores de 50 años un área bajo la curva de 0,864 con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 75% para grosores coroideos mayores a 390 micras. Para mayores de 50 años el área bajo la curva fue de 0,618 con una sensibilidad del 45% y una especificidad del 80% para grosores mayores a 90 micras. Otros datos de validez diagnóstica son mostrados en la tabla 81 y las curvas ROC por edad en los gráficos 29 y 30.

Edad	AUC	Grosor coroideo	Índice Youden	S	E	VPP	VPN
<50 años	0,864	≥390	0,65	89,7%	75,0%	92,9%	66,7%
				73,6% - 100%	40,9% - 90%	77,4% - 100%	35,4% - 90%
	IC95%: 0,73 - 0,998	≥500	0,6	51,7%	100,0%	100,0%	36,4%
				34,4% - 68,6%	67,6% - 100%	79,6% - 100%	19,7% - 57%
≥50 años	0,618	≥400	0,26	45,5%	80,0%	55,6%	72,7%
				21,3% - 72%	58,4% - 91,9%	26,7% - 81,1%	51,8% - 86,8%
	IC95%: 0,405 - 0,831	≥500	0,08	18,2%	90,0%	50,0%	66,7%
				5,1% - 47,7%	69,9% - 97,2%	15% - 85%	47,8% - 81,4%

Tabla 81. Índices de validez diagnóstica según grosor coroideo (micras) en menores y mayores de 50 años. S= Sensibilidad. E= Especificidad. AUC: Área bajo la curva. VPP: Valor predictivo positivo. VPN: Valor predictivo negativo.

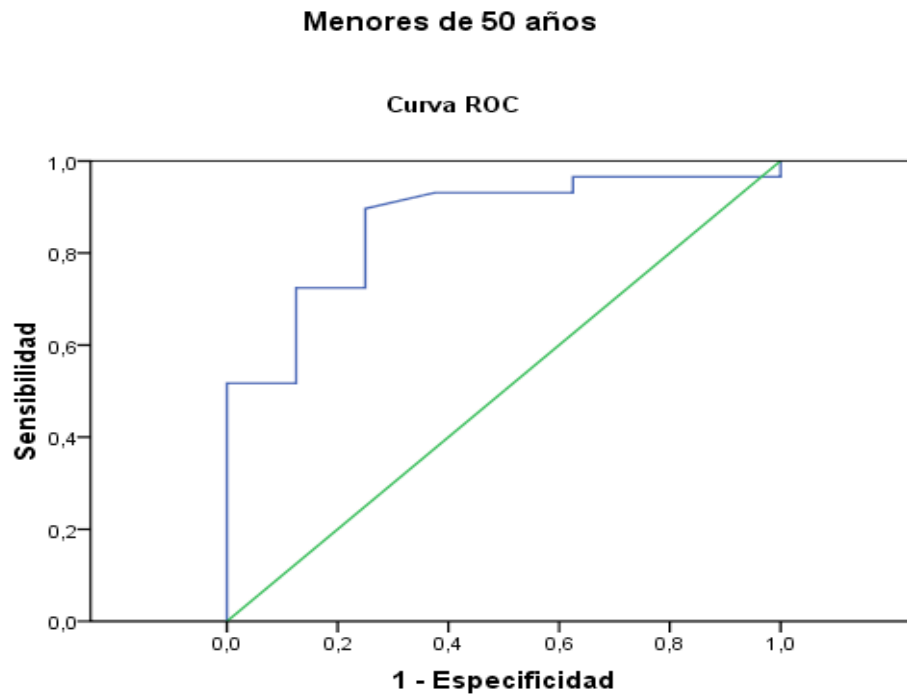


Gráfico 29. Curva ROC. Validez de la medición del grosor coroideo para el diagnóstico de CCS de DD en menores de 50 años.

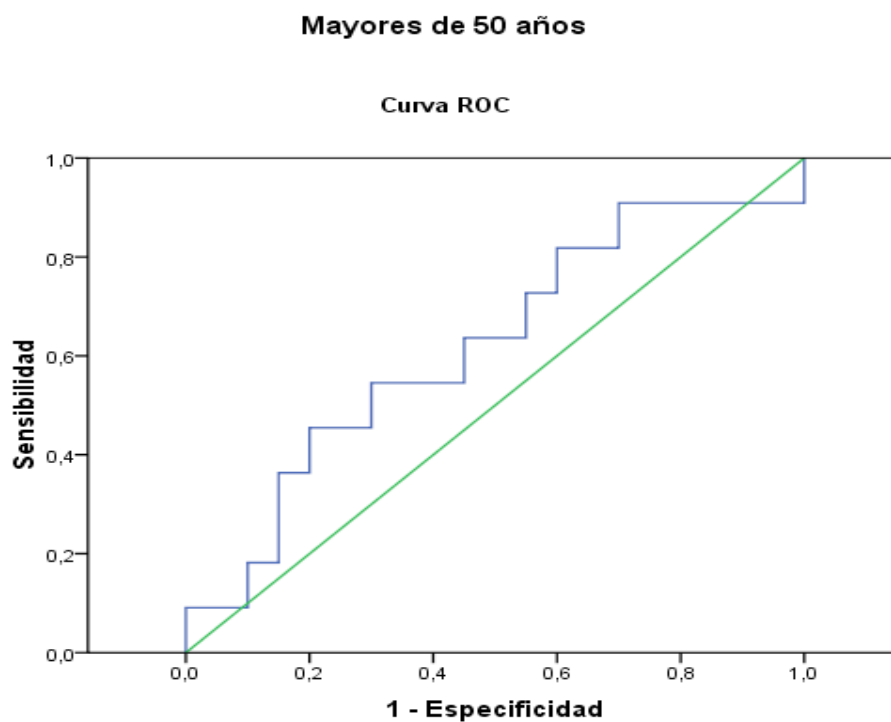


Gráfico 30. Curva ROC. Validez de la medición del grosor coroideo para el diagnóstico de CCS de DD en mayores de 50 años.

5.12.2 Concordancia

Obtuvimos un CCI con acuerdo absoluto para la medición del grosor coroideo interobservador de 0,87 (IC 95%: 0,74-0,93). Observamos en el gráfico de Bland-Altman (gráfico 31) un pequeño sesgo sistemático de 22,12 micras (IC95%: 4,6-39,7 micras) entre los 2 observadores, con diferencias estadísticamente significativas ($p=0,015$).

Observamos en este gráfico buena concordancia al haber pocas mediciones fuera de las bandas de concordancia. A partir del diagrama de dispersión (gráfico 32) se observa buena concordancia con más mediciones por debajo de la diagonal.

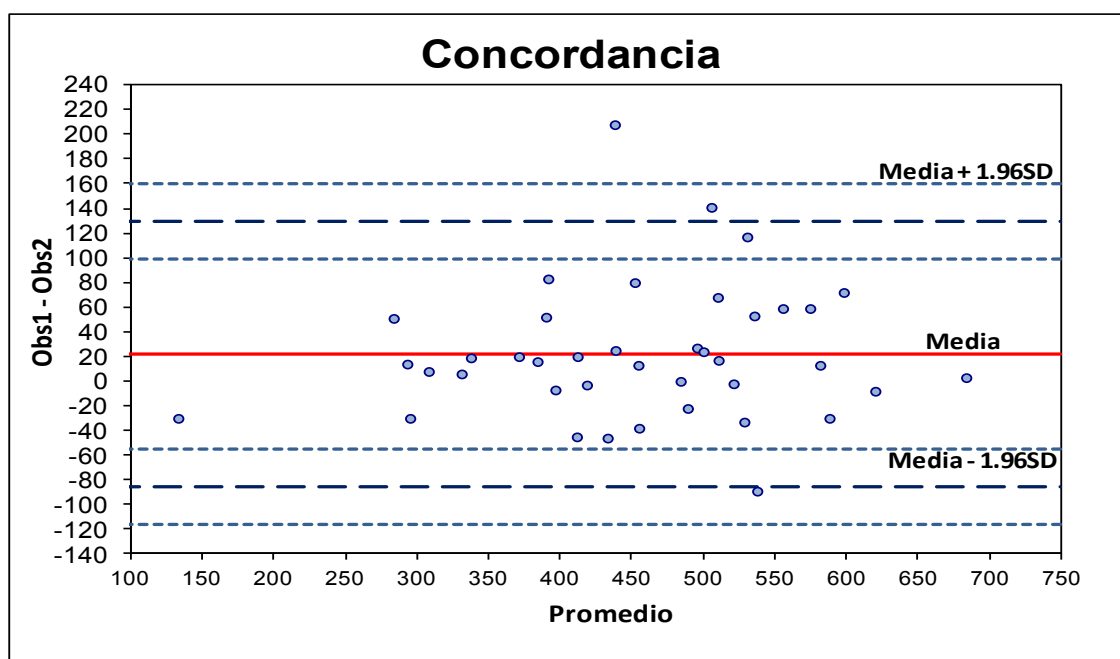


Gráfico 31. Gráfico de Bland-Altman. Concordancia interobservador.

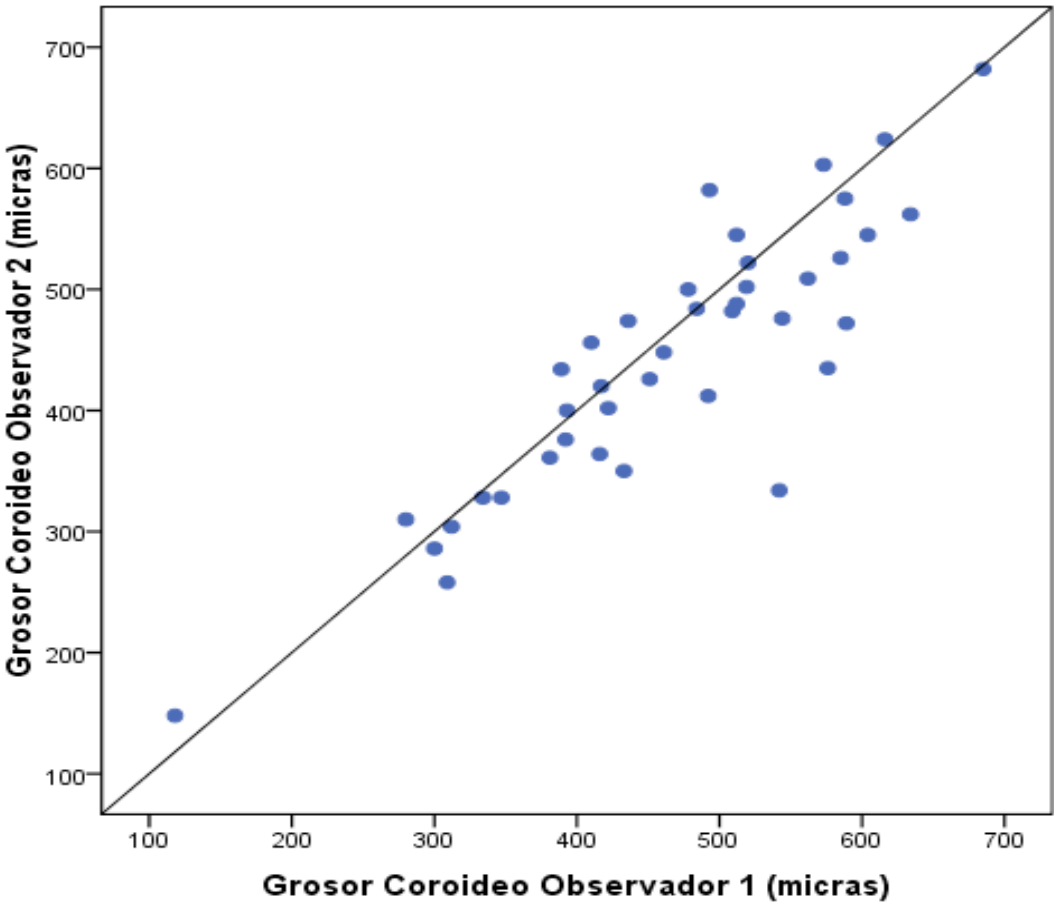


Gráfico 32. Medición del grosor coroideo por observador 1 y 2.

DISCUSIÓN

6 DISCUSIÓN

La CCS ha sido motivo de múltiples publicaciones desde su descripción original en 1866.(1) Los primeros estudios se centraron en la fisiopatología de la enfermedad, destacando la primera denominación como “coroidopatía central serosa” realizada por Gass en 1967.(4)

Otros estudios han tratado la epidemiología(5) y los factores de riesgos asociados.(18) Aunque la CCS es una enfermedad autolimitada en la que en más de un 90% de los casos se produce una resolución espontánea en los primeros 3-4 meses,(226) en los últimos años se han publicado numerosos trabajos sobre diferentes tratamientos.(239,245,259)

La OCT es una herramienta básica para el diagnóstico y seguimiento de la CCS. Las evoluciones más recientes de la OCT, como el EDI y la SS-OCT, han permitido el estudio de la coroides en esta patología con diversas publicaciones sobre este tema.(189,190) Otros autores han realizado revisiones exhaustivas como las presentadas por Wang en 2008,(152) Ross en 2011,(260) Liew en 2013,(158) Nicholson en 2013,(139) y Daruich en 2015.(40)

Hasta la fecha solo existe una tesis doctoral sobre este tema: “Consideraciones sobre la coreoretinopatía central serosa. A propósito de 69 casos”, presentada en 1998 y centrada en la clínica y en diferentes factores (etiopatogénicos, clínicos, diagnósticos, terapéuticos y evolutivos).

DISCUSIÓN

En nuestro estudio nos hemos centrado, como objetivo principal, en el diagnóstico diferencial entre la CCS y otras entidades con LSR utilizando el grosor coroideo medido con OCT de alta penetrancia.

6.1 Características sociodemográficas

6.1.1 Frecuencia y sexo

La CSC es la 4ª retinopatía no quirúrgica en frecuencia tras la degeneración macular asociada a la edad, la retinopatía diabética y la obstrucción de vena retiniana,(152) con una incidencia anual entre 5,78 y 21 casos por cada 100.000 habitantes.(5,11) Más de un 80% de los pacientes con CCS de nuestro estudio eran varones, similar a la mayoría de publicaciones previas que encontraron una predominancia de CCS en varones de entre el 72 y el 88%.(5,7,10) Solo un estudio encontró una proporción menor (63,6%), pero fue realizado en población asiática.(11)

Por el contrario, en el grupo de diagnóstico diferencial había la misma proporción de hombres y mujeres (50%). En el único trabajo que compara la CCS con patologías de diagnóstico diferencial había un 36% de mujeres en el grupo DD, pero las patologías son más diversas en nuestro estudio lo que explicaría esta menor proporción.(261)

6.1.2 Edad

La media de edad en el grupo CCS en nuestro estudio fue de 45,3 años, similar a la media de otras publicaciones, entre 39 y 41 años. El rango de edad en nuestra serie, entre 27 y 79 años, fue más amplio que el de otras publicaciones, entre 19 y 56 años. (5,11)

Observamos que las mujeres presentaban una edad media de 57 años, mayor que los hombres con diferencias estadísticamente significativas ($p<0,001$). Este hallazgo también fue observado en otro estudio.(15)

En cuanto al grupo DD, presentaba una edad media mayor (57,2 años) que el grupo CCS ($p<0,001$), diferencias ya descritas previamente.(261)

6.1.3 Lateralidad

En nuestro estudio el 5,3% de los casos de CCS eran bilaterales, similar a las publicaciones previas (5). No encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la afectación bilateral entre el grupo CCS y DD.

6.1.4 Recurrencias

Según lo publicado por otros autores, un 33-50% de los pacientes con un primer episodio sufren una recurrencia(22,152) y alrededor del 10% tres o más episodios.(4) Nuestros resultados, similares a publicaciones previas, mostraron alrededor del 30% de episodios previos de CCS, con un 12% que refería más de uno.

Otros trabajos refieren que la mitad de los pacientes presentan la recurrencia en el primer año tras el primer episodio.(155) En cambio, según lo referido por los pacientes de nuestra serie, la mitad de ellos lo hacen en los 2 primeros años. No obstante, valorando estos pacientes prospectivamente, observamos que un 17,5% de los casos sufrieron una recidiva durante el primer año, sucediendo alrededor del 70% en los primeros 6 meses. No encontramos diferencias de AV inicial entre aquellos pacientes que habían tenido episodios previos y los que no.

6.2 Epidemiología

6.2.1 Motivo de consulta

La pérdida de AV fue el síntoma más frecuente en el grupo CCS (84%), seguido por la presencia de escotoma (47%) y metamorfopsia (34%); similar a lo publicado por Perkins y cols, aunque su serie estaba formada solo por mujeres.(15) Otros síntomas descritos son la micropsia, discromatopsia, hipermetropización y reducción de la sensibilidad al contraste.(152)

Comparando con las patologías de DD, solo encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos para la presencia de escotoma ($p=0,002$). Solo un 8% de los pacientes con patología de DD refirieron la presencia de escotoma. Por ello, interrogar a los pacientes sobre este síntoma podría servir de ayuda para establecer el diagnóstico diferencial. No obstante, no hemos realizado un análisis de subgrupos con las diferentes patologías de DD debido a muestra insuficiente, lo cual podría ser interesante. No tenemos conocimiento de publicaciones que hayan comparado la sintomatología entre estas patologías.

6.2.2 Tiempo de evolución/duración de los síntomas

Observamos una clara diferencia entre los 2 grupos en cuanto al tiempo desde la aparición del primer síntoma hasta que acude el paciente a consulta, siendo la mediana en el grupo CCS de 10 días por 30 del DD ($p=0,005$). Aunque esto podría llevar a pensar que los pacientes con CCS acuden antes a consulta desde la aparición de los síntomas o que este factor podría ayudar a diferenciar las patologías hay que tener en cuenta que por los criterios de inclusión del grupo CCS aquellos pacientes con síntomas de mas de 30 días de duración no fueron incluidos en el estudio, mientras

que los de DD no tenían este requerimiento. Por ello, no creemos que este factor ayude a diferenciar entre los 2 grupos.

En la serie de Gilbert y cols. la mediana de tiempo desde la aparición de los síntomas hasta la primera consulta fue de 3 semanas.(154) En nuestro caso la mediana fue de 10 días pero de nuevo esto podría estar infraestimado debido a los criterios de exclusión de nuestro estudio.

6.2.3 Antecedentes familiares

Curiosamente, en nuestro estudio 2 parejas de hermanos presentaron el episodio de CCS de forma consecutiva, una de ellas con 3 semanas y la otra con 9 meses con de diferencia. Un 10% presentaban antecedentes familiares de CCS. Un estudio con 27 casos de CCS observó que un 52% de los casos tenían familiares con lesiones en fondo sugestivas de CCS crónica o múltiples áreas de atrofia del EPR, pero la mayoría no habían tenido síntomas.(29) Por otra parte Lehman y cols.(198) sugirieron que la paquicoroides podría predisponer a desarrollar CCS al encontrar que un 50% de los ojos de familiares con CCS presentaban un espesor coroideo mayor de 395 micras. Sería interesante para futuros trabajos observar el fondo de ojo y espesor coroideo en familiares de primer grado de pacientes con CCS para refrendar estos hallazgos.

6.2.4 Antecedentes personales sistémicos

Existen en la literatura diversos factores asociados con la CCS. Varios estudios han relacionado la CCS con enfermedades cardiovasculares como la HTA,(9,36) la enfermedad coronaria(37) y el infarto isquémico cardiaco.(38) En nuestra serie, un 26% de pacientes con CCS presentaban factores de riesgo cardiovascular o enfermedad cardiovascular ya establecida. Observamos una mayor proporción de

DISCUSIÓN

estos factores en los pacientes del grupo DD (58%), con diferencias estadísticamente significativas tanto con los controles como entre los 2 grupos patológicos ($p < 0,003$). Esto podría estar justificado por una mayor edad de los pacientes con DD (57 vs 45 años, $p = 0,002$).

Existen varios casos publicados que relacionan la CCS con niveles elevados de glucocorticoides.(53–58) Bouzas y cols.(51) hallaron que un 5% de los pacientes con Cushing endógeno desarrollaron CCS mientras que en el estudio prospectivo de Carvalho-Recchia (52) un 4% de los pacientes con CCS presentaban Cushing endógeno. Estos hallazgos no los pudimos confirmar en nuestro estudio ya que ninguno de nuestros pacientes presentaba Cushing endógeno.

Varios estudios han relacionado la infección por *Helicobacter pylori* con el desarrollo de CCS.(134–136) No obstante, en el estudio poblacional de Kitzman(5) no se encontró esta asociación y otros estudios no han podido demostrar que el tratamiento de la infección por *H. pylori* sea beneficioso para el curso de la CCS.(140,141)

En nuestra serie un 6,7% de los pacientes con CCS habían sido diagnosticados y tratados de infección por *H. pylori*, proporción mucho menor que las encontradas en estudios previos que sí que encontraron esta asociación (Roshani 85% CCS vs 55% controles, Misiuka 67% vs 47%, Cotticelli 78% vs 43%).(134–136) Es importante reseñar que en nuestro estudio interrogamos a los pacientes por la presencia o tratamiento previo del *H. pylori* y revisamos las historias clínicas, mientras que en los estudios nombrados se realizaba el test de la ureasa o análisis sanguíneo de anticuerpos en todos los pacientes y controles independientemente de la presencia de síntomas. Esto justificaría la diferencia entre nuestros resultados y los de otros autores.

El SAOS se encuentra en un 2-4% de la población general.(143) Varios autores han encontrado un mayor porcentaje de pacientes con SAOS y CCS: 22%(143), 61%(144) y 58%.(145) En un estudio más reciente no se halló esta asociación probablemente al neutralizar el IMC como factor de riesgo para el SAOS.(146) Nuestro trabajo no apoya esta asociación ya que ningún paciente con CCS de nuestra serie estaba diagnosticado de SAOS.

La CCS ha sido tradicionalmente asociada con diferentes factores psicológicos. Yannuzzi(18) propuso la personalidad tipo A como uno de los primeros posibles factores de riesgo para desarrollar CCS. Posteriormente se describió el estrés psicológico como factor de riesgo independiente.(9) Otras asociaciones han sido descritas como la existencia de un evento perturbador previo(105), la depresión y el riesgo de recurrencia de CCS(106) o la ansiedad.(107) En nuestro estudio revisamos las historias clínicas e interrogamos a los pacientes sobre la presencia de estados ansiosos o depresivos. Aunque encontramos un mayor porcentaje de ellos en los pacientes con CCS y DD que en los controles (8% frente al 3%), estas diferencias no fueron significativas.

En nuestro estudio sí que encontramos relación con el grado de estrés percibido por los pacientes. Todos los pacientes tenían que graduar del 1 al 10 su nivel de estrés en el momento del inicio de los síntomas. El grupo CCS mostró los mayores niveles de estrés (6) y los controles los menores (3,5), siendo las diferencias entre los 3 grupos significativas. Aunque los niveles de estrés en el grupo DD eran algo menores (5,6), estas diferencias no fueron estadísticamente significativas con el grupo CCS. Es de esperar que las patologías de DD también presenten altos niveles de estrés al ser la pérdida visual mayor.

DISCUSIÓN

El reclutamiento de pacientes de nuestro estudio comenzó en 2012. Aunque no publicado en nuestros resultados observamos una mayor tasa de casos incidentes de CCS durante los años previos coincidentes con la crisis económica. Rouvas y cols.(110) encontraron un mayor número de casos incidentes y recurrentes de CCS entre 2005 y 2012. No obstante, nuestros datos no han sido analizados en este trabajo.

6.2.5 Tratamientos previos

Los fármacos más relacionados con el desarrollo de CCS y con más publicaciones al respecto son los corticoides sistémicos. Han sido considerados como factor de riesgo independiente en diversos trabajos.(9,35,52,72–74) En nuestro estudio, los corticoides fueron el fármaco más utilizado en pacientes con CCS (18%) y el único que mostró diferencias estadísticamente significativas con el resto de grupos. Nuestro resultados en este aspecto apoyan la asociación de los corticoides y la CCS publicada por trabajos previos.

En cuanto a otro tipo de fármacos, podemos encontrar en la literatura diferentes casos de CCS tras su uso, pero estas asociaciones están aún por demostrar. Existen varios casos de CCS tras uso de inhibidores de la fosfodiesterasa(111–113) y de sustancias simpaticomiméticas.(122–124) En 2 series se produjo en más de un 75% de los pacientes pérdida visual leve transitoria por LSR bilateral, aunque sin diagnóstico de CCS, tras uso de Binimetinib (inhibidor de la MEK (proteína quinasa mitógeno-activada)).(131,132)

En nuestra serie, solo dos pacientes refirieron haber estado en tratamiento con adalidumab o ustekinumab al inicio de la CCS. No obstante, no podemos establecer asociación directa entre el uso de estos fármacos y el desarrollo de CCS. Ninguno de

nuestros pacientes había estado o se encontraba en ese momento en tratamiento con inhibidores de la fosfodiesterasa o simpaticomiméticos, por lo que nuestro trabajo no puede apoyar esta asociación.

6.3 Evaluación general

6.3.1 Agudeza visual

La MAVC en la CCS varía desde 0,1 a 1(152), aunque generalmente las formas crónicas presentan visiones menores mientras que las agudas mayores. En nuestro estudio, observamos una media de AV en escala decimal de $0,66 \pm 0,25$ con un rango entre 0,2 y 1, similar a otras series.(4)

Los pacientes del grupo DD presentaron AV menores (media $0,5 \pm 0,3$) aunque sin diferencias estadísticamente significativas con el grupo CCS ($p=0,022$). No observamos diferencias en la AV inicial entre aquellos pacientes con episodios previos de CCS y los que no ($p=0,887$).

Estudios previos señalan que la AV se recupera espontáneamente a los niveles premórbidos en 2-3 meses, con un 57% recuperando una AV cercana a la unidad en 3 años.(158) Perkins y cols.(15) observaron en mujeres con CCS que se producía recuperación completa con una mediana de 5 meses, y que el 88% recuperaba una AV de 0,5 o más. La recuperación visual depende en gran medida de la AV en la presentación, con estudios que muestran que los pacientes con AV inicial de la unidad permanecen con ella y pacientes con AV menor a 0,66 recuperan de media 2 o 3 líneas de Snellen en los siguientes años.(154)

En nuestra serie, la AV mejoró en el seguimiento en los pacientes con CCS, con una media de AV al inicio de 0,6 y a los 3 meses de 0,77, con diferencias estadísticamente

DISCUSIÓN

significativas. Un 37% de los pacientes con CCS presentaban una AV mayor a 0,8 al principio del estudio, incrementándose esta tasa hasta el 51% en la última revisión. Es posible que la recuperación visual sea menor a lo publicado por otros trabajos debido a un menor seguimiento.(154,158)

Analizamos las posibles factores relacionados con la AV encontrando asociación con el grosor macular ($R=0,655$, $p<0,001$). Para el resto de factores no se pudo establecer asociación.

6.3.2 Error refractivo

Está descrita una hipermetropización en el momento agudo de la enfermedad debido al desplazamiento anterior de la retina por el LSR.(262,263) En nuestro estudio, el defecto refractivo medio en el ojo afecto según equivalente esférico era de -0,11 para el ojo con CCS y -0,19 para el adelfo, sin diferencias estadísticamente significativas con los demás grupos. Aunque el ojo con CCS es levemente más hipermetrópico, no podemos confirmar la hipermetropización del ojo con CCS respecto a su adelfo. No obstante, lo ideal hubiera sido valorar el estado refractivo del ojo antes y después de la presentación de la CCS.

No encontramos diferencias entre la distribución de pacientes según miopía, emetropía e hipermetropía entre los 3 grupos diagnósticos.

6.4 Diagnóstico diferencial

El único estudio hasta la fecha que utiliza la medición del grosor coroideo para diferenciar la CCS de otras patologías de diagnóstico diferencial incluía entre estas la DMAE seca, la DMAE exudativa y la vasculopatía polipoidea.(261) En nuestro estudio, que a diferencia del anterior es prospectivo, consideramos más interesante incluir aquellas patologías que presentaban dificultad diagnóstica por la presencia de LSR. Así incluimos patologías diversas como DMAE exudativa, vasculopatía polipoidea, maculopatía en domo, foseta papilar, distrofia viteliforme del adulto, metástasis coroideas o la retinopatía hipertensiva, entre otras. Hubiera sido deseable que el tamaño muestral de este grupo fuera mayor para poder realizar un análisis de sub-grupos.

6.5 Fondo de ojo

6.5.1 Retinografía a color

La CCS aguda se caracteriza por mostrar en el fondo de ojo un DNS en fondo de ojo con alteraciones focales o multifocales del EPR en forma de puntos amarillentos, hipopigmentaciones o hiperpigmentaciones.

6.5.1.1 Desprendimiento del epitelio pigmentario

Encontramos en nuestro estudio un 7,5% de casos con DEP en la retinografía, dentro del rango entre el 7 y el 65% de publicaciones previas.(7,169)

6.5.1.2 Depósitos granulares

Existe mucha variabilidad en la literatura en cuanto a la presencia de depósitos granulares, entre un 10 y un 86% según los autores.(8,264) En nuestra serie,

DISCUSIÓN

observamos depósitos granulares con retinografía a color en un 42% de los pacientes, la mitad aproximadamente de los observados por Wang.(8) En los ojos adelfos no observamos depósitos granulares en ningún paciente, por un 25% del estudio de Wang. Estas diferencias podrían deberse al menor tiempo de evolución en nuestro estudio.

El pronóstico atribuido a los depósitos granulares es controvertido, siendo para algunos su presencia factor de mal pronóstico(8) y para otros de buen pronóstico.(15) No encontramos valor pronóstico a la visualización de los depósitos con retinografía a color ni con OCT. Sí observamos que la presencia de depósitos hipoautofluorescentes era un factor de mal pronóstico.

Respecto al tiempo de evolución, hay que tener en cuenta que por nuestros criterios de inclusión el máximo de duración de los síntomas era de 1 mes, por los 144 del estudio retrospectivo de Wang,(8) por lo que nuestros resultados no son comparables. Hasta la fecha, nuestro estudio es el único que observa la evolución de estos depósitos en la retinografía de manera prospectiva. Observamos los depósitos en un 42% en la retinografía inicial por un 24% de la final, sin diferencias estadísticamente significativas. Según esto, se podría pensar que los depósitos, si observados en la retinografía, se presentan en el momento agudo y van desapareciendo según hace lo propio el LSR. En el estudio retrospectivo de Wang y cols.(8) observaron que en un bajo número de pacientes de su serie de 168 pacientes se producía un incremento marcado de los depósitos.(8)

6.5.1.3 Afectación foveolar

Hemos observado una afectación mayoritaria de la fovea por el DNS, al igual que publicaciones previas.(152,154,170)

6.5.1.4 Alteraciones del EPR

Se ha observado atrofia del EPR tras la reabsorción del LSR en el 90% de los casos.(153) Observamos en nuestra serie alteraciones del EPR en un 15% de los ojos afectados y en un 11% de los adelfos en la retinografía inicial. Esta diferencia frente a lo anteriormente publicado puede ser debido a que el nuestro es un estudio prospectivo con casos agudos incidentes, mientras que el anterior es un estudio retrospectivo con una media de seguimiento de casi 10 años y no menor a 5 años, lo que justificaría la mayor proporción de alteraciones del EPR al ser casos de mayor evolución.

Wang y cols.(152) atribuyen a que al contrario que otras condiciones degenerativas, la atrofia del EPR no ocurriría en la CCS, mientras que las hipopigmentaciones del EPR son frecuentes. Según los autores, las hiperpigmentaciones verdaderas no suelen ocurrir, sino que son los depósitos subretinianos densos los que pueden parecer hiperpigmentaciones. Nuestros resultados no respaldarían esta teoría ya que en solo un 5% de los casos la alteración del EPR se observaba en la retinografía inicial pero no en la final, aunque como ya comentado anteriormente la proporción de pacientes con alteración del EPR en nuestro estudio es baja por el tiempo de evolución.

6.5.1.5 Área del desprendimiento neurosensorial

Observamos una disminución estadísticamente significativa ($p < 0,001$) del tamaño del DNS entre la retinografía a color inicial ($8,56 \pm 5,09 \text{ mm}^2$) y la final ($1,11 \pm 2,39 \text{ mm}^2$). Esta reducción concuerda con la tendencia natural de la enfermedad a que se resuelva el

DNS. El tamaño medio de nuestro estudio es menor que el observado por otros autores ($10,26 \pm 4,74 \text{ mm}^2$), aunque su medición fue realizada en retinografías con filtro verde.(170)

6.5.2 Retinografía con filtro verde

No hemos encontrado publicaciones previas que describan las características de esta prueba en la CCS. En nuestro trabajo, mediante esta técnica se pudieron observar los depósitos granulares en un 45%, algo más que con el 40% observado con la retinografía a color. Respecto a la alteración del EPR, ésta se observó en un 20% con el filtro verde por un 15% con la retinografía a color. Aunque estas diferencias son mínimas, pensamos que la retinografía con filtro verde puede ser una herramienta más útil para la detección de estas alteraciones debido al contraste que ofrece para visualizar pequeñas alteraciones.

Tradicionalmente se ha establecido que las alteraciones del EPR surgidas tras los episodios de CCS se mantienen en el tiempo.(265) Aunque no realizamos medición del tamaño de estas alteraciones, mediante retinografía a color se observaron prácticamente las mismas alteraciones del EPR en el ojo afecto en la prueba inicial y final (15 vs 11%) y mayor proporción de alteraciones en la retinografía con filtro verde final que en la inicial (29 vs 20%). Estas pequeñas diferencias podrían deberse a la mayor facilidad para ver los depósitos con la retinografía con filtro verde.

Existen trabajos previos que comparan las retinografías a color y con filtro verde para diferenciar el edema macular diabético(266) y los microaneurismas,(267) pero ninguno para las características de la CCS con estas dos pruebas. Desde nuestro conocimiento,

este trabajo es el primero en realizarlo. Para la medición del DNS encontramos una muy buena correlación entre los 2 tipos de pruebas, con un índice de 0,94.

Observamos una concordancia entre las dos pruebas para los depósitos granulares moderada (índice kappa 0,44) y buena para las alteraciones del EPR (índice kappa 0,65).

6.5.3 Autofluorescencia

En nuestro estudio, observamos en la AF inicial que el DNS era hiperautofluorescente en un 43% de los casos e isoautofluorescente en un 57%. Los bordes del DNS eran isoautofluorescentes en un 85% e hiperautofluorescentes en un 15%. Estos datos irían en concordancia con los de Matsumoto y cols.(183) pero en contra de los observados otros autores,(205,208,268) probablemente debido a una interpretación de la hiperautofluorescencia de los depósitos granulares como una hiperautofluorescencia generalizada del DNS.

Otros autores describieron una disminución de la autofluorescencia macular y extramacular entre un 50-96% de los casos.(183,205) En nuestro estudio no valoramos esta característica debido la resolución de la cámara utilizada.

Observamos una hiperautofluorescencia correspondiente a los depósitos granulares en un 40% de los casos. Otros trabajos describen esta característica en casi todos los pacientes, pero se trata de estudios retrospectivos con duración de los síntomas de más de 6 meses y que incluían recurrencias, por lo que los casos tendrían mayor evolución y explicaría estas diferencias.(183,208) Iacono y cols.(205) encontraron similares resultados en su estudio prospectivo con casos con poco tiempo de evolución. Estas diferencias con nuestros resultados podrían estar explicadas por la

DISCUSIÓN

diferente resolución de la cámara utilizada. Observamos, al igual que otros autores, que la hiperautofluorescencia granular disminuía en la evolución pero se seguía observando en más del 25% de los pacientes.(205)

Analizamos también los grupos de alteración del EPR, existiendo desde ningún grupo hasta 5 y siendo lo más frecuente la existencia de 1 (35%) o 2 grupos (23,5%). Los patrones de alteración del EPR con AF fueron mayoritariamente de patrón mixto (37%) y el resto hipoautofluorescentes. En los estudios previos se observa la autofluorescencia del DNS y de los depósitos granulares, pero no de la alteración del EPR como hemos hecho en nuestro estudio. Existe la posibilidad de un error en nuestro análisis al malinterpretar los depósitos granulares como alteración del EPR.

Encontramos mediante AF depósitos granulares en un 52% de los casos, siendo el 76% de ellos hiperautofluorescentes. Estas proporciones son similares a lo publicado por otros autores.(183,204) De estos hiperautofluorescentes, un 9% fueron detectados en la evolución en vez de en la prueba inicial, porcentaje menor al 46% de otros autores.(204)

En los ojos adelfos de casos unilaterales, se pueden observar alteraciones variables del EPR correspondientes a episodios asintomáticos. Estas lesiones pueden ser hiperautofluorescentes si son recientes o hipoautofluorescentes si antiguas; y están frecuentemente acompañadas de puntos hiperautofluorescentes.(40) Observamos alteraciones del EPR en el ojo adelfo en un 72% de los casos, pero no analizamos el patrón de autofluorescencia. Observamos un aumento de los grupos de alteración del EPR en la AF final en un 30%, lo que apoyaría que según se suceden los episodios de CCS aguda van aumentando las alteraciones del EPR.

Varios autores observaron una hipoautofluorescencia en el punto de fuga angiográfico entre el 70 y 100% de las CCS agudas, lo que apoyaría la tesis de una defecto del EPR en esa zona.(186,208,209) En concordancia con estas publicaciones, observamos una hipoautofluorescencia correspondiente al punto de fuga en un 89% de los casos.

Analizamos la concordancia entre pruebas para la visualización de los depósitos granulares encontrando que la OCT los visualiza mejor que el resto de la pruebas y que a su vez la autofluorescencia es superior a la retinografía con filtro verde. En cuanto a la alteración del EPR, la autofluorescencia es superior que la retinografía a color y con filtro verde. No hemos encontrado publicaciones que hagan comparaciones similares.

6.5.4 Angiografía fluoresceínica

El patrón de fuga en manchas de tinta fue el predominante en nuestro estudio con un 56% de los casos mientras que el patrón en humo de chimenea se observó en un 22%. En el resto el patrón fue indeterminado. Nuestros resultados están en concordancia anteriores publicaciones.(6,21,170,215–218)

Encontramos un solo punto de fuga en el 69% de los casos, con un rango entre 1 y 5 puntos; valores similares a lo publicado por otros autores.(6,215)

Observamos que el punto de fuga se localizaba mayoritariamente en el cuadrante supero-nasal de la mácula (39%), de la misma manera que lo encontrado por otros autores.(6,170,218)

En nuestro estudio el punto de fuga afectaba a la fóvea en el 22% de los casos, proporción menor al 72% observado por otros autores.(215) Esto podría estar justificado por la distintas clasificaciones topográficas utilizadas. Según Wang,(152) el LSR afectaría mayoritariamente a la fóvea, a pesar de la localización extrafoveolar de

DISCUSIÓN

los puntos de fuga, debido a que el EPR ejercería un menor efecto de succión en la zona foveolar al ser la retina más fina. Se ha visto que el grosor coroideo es mayor en la zona subfoveolar, en concordancia con la teoría de la hipermeabilidad vascular de la coroides como causante de la enfermedad. No obstante, varios estudios han observado un menor grosor coroideo en la mácula nasal que en la temporal, lo que no explicaría que el cuadrante superonasal es por el que más predilección muestran los puntos de fuga.(192,193,269,270)

Friberg y cols.(271) observaron que los DNS correspondientes al patrón en humo de chimenea eran mayores que los de mancha de tinta, hallazgo no corroborado por Gómez-Ulla(170) tras la medición del DNS en retinografía con filtro verde y AFG. Además, este último encontró que las mediciones del DNS con AFG eran alrededor de un 50% menores que las de filtro verde.

No encontramos asociación entre el patrón de fuga angiográfico, el número de puntos de fuga y el área de DNS con la desaparición del LSR a los 6 meses. Tampoco con el grosor coroideo y grosor macular.

Otros autores han observado que en el 19% de los casos recurrentes que tenían un solo punto de fuga aparecía otro nuevo y que el 64% de ellos seguía manteniendo un solo punto de fuga en la AFG.(154) Spitznas y cols.(6) observaron que el 80% de los puntos de fuga en las recurrencias se encontraban a menos de 1mm del punto de fuga primario. En nuestro estudio, en la mitad de las AFG repetidas en la evolución se encontraron mayor número de puntos de fuga pero no registramos la distancia frente al previo.

6.5.5 Angiografía con verde de indocianina

Observamos hipermeabilidad alrededor del punto de fuga en todos los casos, alejado del punto de fuga en un 34% y en el ojo adelfo en el 61%. Observamos dilatación venosa en todos los pacientes. Estos resultados son similares a publicaciones previas.(221,222,225)

Estos hallazgos apoyarían la teoría propuesta por otros autores de la hipermeabilidad vascular coroidea como patogénesis de la CCS. Iida y cols.(221) observaron que todas las recurrencias de su estudio se producían en la misma zona de hiperfluorescencia previa, respaldando esta teoría.

Los mismos autores describieron áreas de hipofluorescencia en las fases tempranas de la ICG entre el 71 y 87% de los casos. En nuestra serie observamos esta hipofluorescencia en un 45% de los casos. Esta menor proporción puede ser debido a la diferente resolución y contraste de las imágenes.

Otros autores describen puntos hiperfluorescentes en ojos con CCS y sus adelfos en más del 80% de los ojos(224,225) y puntos hipoautofluorescentes en alrededor del 75%.(222) En nuestra serie observamos estos puntos hiper e hipofluorescentes en un 40% de los ojos con CCS, proporción menor posiblemente debido a la resolución de la cámara utilizada en nuestro estudio.

6.6 OCT

6.6.1 EPR

Observamos mediante OCT que un 27% de los ojos presentaban DEP, proporción menor a lo encontrado por otros autores entre un 53 y un 100% de los casos. (169,185,187,191) Estas diferencias pueden ser debidas a los distintos criterios empleados para la definición de DEP u otras alteraciones del EPR.

Observamos que un 26% de los DEP se localizaban fuera del DNS, mientras que en otros trabajos lo hacían en algo más de la mitad de los casos.(187) También encontramos una menor proporción de múltiples DEP de pequeño tamaño comparado con otras publicaciones (12 vs 33%).(187)

Además de los DEP, están descritas otras alteraciones del EPR como pequeñas protrusiones entre un 19 y un 60%(169,272) o un EPR engrosado e irregular en un 15%.(169) Otros autores describieron el “signo de la doble capa”, que consiste en una ondulación del EPR con una membrana de Bruch intacta, presente en un 75% de los casos.(191,273) En nuestra serie no distinguimos entre el tipo de irregularidad del EPR, pero encontramos alteraciones en esta capa en un 82% de los casos.

Hallamos una microrotura del EPR en un 2,5% de los ojos con CCS, menos que lo publicado por otros autores, entre el 12 y el 22%.(174,191)

6.6.2 Punto de fuga

En nuestro estudio observamos mediante análisis “En face” DEP coincidente con el punto de fuga angiográfico en un 25% de los casos e irregularidad del EPR en alrededor del 70%, similar a trabajos previos.(188,216,274) Shinojima y cols.(216) observaron

que el punto de fuga coincidía con el DEP en el 24% y en los márgenes del DEP en el 48%.

Observamos en los puntos de fuga que el 40% de las alteraciones cambiaban en la evolución: los DEP colapsaban observándose en la OCT final como una irregularidad del EPR y las alteración del EPR desaparecían. Otros autores observaron estos mismos hechos pero en más del 80% de los pacientes.(216)

6.6.3 DNS y capas retinianas

Matsumoto y cols. (183,275) observaron una elongación de los segmentos externos de los fotorreceptores en los casos con CCS y que esto estaba relacionado con un aumento de la hiperautofluorescencia. En nuestro estudio encontramos un 77% de casos con CCS con elongación de los segmentos externos de los fotorreceptores.

En nuestro estudio observamos la presencia de depósitos hiperreflectivos en la OCT de un 90% de casos, afectando a diferentes capas: 90% a retina externa, 52% a retina interna, 27% al LSR y 70% al EPR. Nuestros resultados están en la misma línea de otros autores que encontraron los depósitos entre un 66 y un 100% de los casos, con cifras similares en cuanto a la afectación por capas.(184,185,276)

Observamos una baja concordancia entre los depósitos vistos con OCT y retinografía a color ($Kappa=0,11$) y retinografía con filtro verde ($Kappa=0,04$), al contrario que lo observado por otros estudios en los que el 85% de los depósitos vistos en la OCT se correspondían con los de la retinografía y la oftalmoscopia por láser de barrido (SLO).(184) Estas diferencias pueden deberse a que en nuestro estudio no utilizamos el SLO para ver los depósitos lo que ayudaría a su identificación.

DISCUSIÓN

Observamos que alrededor de un 30% de los depósitos de la retina interna y externa y un 60% de los del EPR desaparecieron durante el seguimiento, similar a otras publicaciones.(184) No obstante, en otros trabajos la mayoría de los depósitos permanecían en el momento de la resolución del EPR.(277) Estas diferencias estarían justificadas por el hecho de que el LSR en la CCS se resuelve generalmente en los primeros meses y nuestro trabajo además de ser prospectivo el seguimiento era mayor.

En nuestro estudio no observamos relación entre la presencia de los depósitos, tanto en retinografía como en OCT, con la desaparición del LSR a los 6 meses; en contra de la relación observada de éstos con peores agudezas visuales(276) y con la resolución del LSR.(278)

También se ha descrito disrupción de la línea de los elipsoides y pérdida de la integridad foveolar, ambas características relacionadas con bajas AV.(276)

En nuestro estudio observamos quistes intraretinianos de pequeño tamaño en un solo paciente. Otros autores los han visto en casos muy crónicos.(162,279,280) El único caso visto en nuestra serie era su primer episodio, por lo que su presencia no se podría explicar por la cronicidad.

6.6.4 Coroides

Hallamos en nuestro estudio un mayor grosor coroideo en los ojos con CCS (media 465 micras) que en los controles (media 317 micras) ($p<0,001$), de acuerdo con los trabajos previos.(189,191,270,281,282) En cuanto a los ojos adelfos, encontramos también grosores aumentados (363 micras) respecto a los controles, aunque las diferencias no fueron significativas como en otras publicaciones

($p=0,039$). (190,254,281,283) Esto podría ser debido a falta de potencia, a que la mayoría de los estudios incluían pacientes de raza asiática o a que en nuestro estudio los controles fueron escogidos pareadamente al grupo CCS mientras que en el resto de estudios presentaban edades más heterogéneas.

El aumento del grosor coroideo apoyaría la teoría de la hipermeabilidad vascular coroidea como fisiopatología de la enfermedad. Se produciría el LSR a raíz de un aumento de la presión hidrostática producida por la hipermeabilidad vascular. (284) La tabla 82 resume los resultados de los estudios previos y los de nuestro estudio.

DISCUSIÓN

Estudio	Edad media	CCS	Adelfos	Sanos	Estudio	Medición	OCT
Imamura 2009 ¹⁸⁸	59	505+-124	-	Estudio Doro (p<0,001)	R	Corte horizontal	Heidelberg Spectralis
Kim YT 2011 ²⁷⁵	48,2	445+-100	378+-117 (p=0,003)	266+-55 (p<0,001)	P	Corte horizontal y vertical	Heidelberg Spectralis
Maruko 2011 ²⁵⁰	52,8	414+-109	350+-116 (p<0,001)	250+-75 (p<0,001)	R	Horizontal Subfoveolar	Heidelberg Spectralis
Jirarattan asopa 2012 ²⁷⁶	57,3	327+-83	-	233+-67 (p<0,001)	P	ETDRS automático	Topcon SS-OCT
Kuroda 2013 ²⁷⁷	54,4	475+-138	-	372+-120 (p<0,01)	R	ETDRS	Zeiss Cirrus
Yang 2013a ¹⁹⁰	44,5	478+-114	-	253,8 (Beijing study)	P	Subfoveolar	Heidelberg Spectralis
Yang 2013b ²⁷⁸	46	455+-73	387+-94 (p=0,04)	289+-71 (p=0,005)	P	Horizontal subfoveolar	Heidelberg Spectralis
Goktas 2014 ¹⁸⁹	41,2	461+-101	375+-103 (p<0,001)	287+-62 (p<0,001)	P	Horizontal subfoveolar	Heidelberg Spectralis
Orduña 2017	46	443+-111	363.44 ± 113.5 (p<0,039)	317+-72 (p>0,001)	P	Horizontal subfoveolar	Zeiss Cirrus

Tabla 82. Estudios publicados sobre grosor coroideo (micras) en ojos con CCS, adelfos y controles sanos. R= Retrospectivo. P=Prospectivo.

Encontramos un grosor coroideo en controles sanos superior a varias de las publicaciones previas, aunque dentro del rango del conjunto.

En nuestro estudio encontramos que los ojos con CCS presentaban mayor grosor coroideo que los afectados con patología de DD (347 micras) (p<0,001) de la misma

manera que los adelfos de ambos grupos (media adelfo DD 292 micras) ($p=0,013$). En el único estudio que compara, aunque de manera retrospectiva, grosores coroideos entre CCS y patologías de DD (DMAE exudativa, polipoidea y DMAE seca) los autores observaron un mayor grosor coroideo en los grupos CCS y polipoidea frente a los controles y la DMAE seca. No obstante, no encontraron diferencias entre el grupo CCS y polipoidea ni de la DMAE exudativa con el resto de grupos.(261) Según los hallazgos de este estudio, el encontrar un grosor coroideo aumentado no ayudaría a diferenciar la CCS de la polipoidea o la DMAE exudativa. Sin embargo, los autores no calcularon la validez diagnóstica del grosor coroideo. No realizamos en nuestro trabajo un análisis de subgrupos diferenciando las diferentes patologías de DD debido a una muestra insuficiente para cada subgrupo. A pesar de ello, lo realizamos prospectivamente y creemos que tiene mayor interés ver la capacidad diagnóstica de la medición del grosor coroideo en patologías dudosas que presentan LSR.

Por último, los ojos afectados con patologías de DD presentaron grosores coroides mayores que sus adelfos ($p=0,026$), siendo estos últimos menores que los controles sanos. Esto último podría ser debido a una mayor edad de los pacientes del grupo DD que los de los otros grupos.

Varios estudios han encontrado relación en pacientes sanos o altos miopes entre el grosor coroideo y la edad, defecto refractivo o longitud axial.(192–195,284) Aproximadamente por cada década de edad disminuye el grosor coroideo entre 12 y 15 micras.(195,284) No obstante, otros autores no observaron esta asociación en pacientes con CCS.(261,284)

En nuestro estudio hallamos una correlación moderada ($R=-0,541$) entre el grosor coroideo y la edad, por lo que consideramos la edad en el análisis. Tras ajustar por

DISCUSIÓN

edad observamos que las diferencias medias estimadas entre el grupo CCS y DD disminuyen a mayor edad ($p=0,038$) por lo que nos planteamos dar un punto de corte para la edad. A partir del diagrama de dispersión para estas variables, observamos que la correlación era más evidente en mayores que en menores de 50 años ($R=-0,527$ vs $R=-0,09$), por lo que escogimos este punto de corte. A pesar de que no encontramos un efecto de interacción significativo ($p=0,271$) se observa que en los menores de 50 años las diferencias medias entre los 2 grupos son de 115 micras ($p=0,009$) mientras que en los mayores de 50 años son de 50 micras, sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,222$). Sería necesario realizar nuevos estudios con mayor potencia para confirmar estos resultados.

Se ha observado relación en pacientes sanos u altos miopes entre el grosor corioideo y el defecto refractivo o longitud axial.(192,194,196,284) No incluimos la refracción en el ajuste del grosor corioideo ya que consideramos que los criterios de inclusión en cuanto a esta característica eran estrictos, con un rango entre -3 y +3 dioptrías, lo que minimizaría el efecto de la refracción en nuestros resultados.

Observamos diferencias estadísticamente significativas ($p=0,017$) en cuanto al grosor corioideo de los ojos con CCS y DD por sexo, siendo menor en mujeres. Realizamos por ello un análisis de la varianza para explorar la posible interacción del sexo en el grosor corioideo pero no encontramos efecto de interacción ($p=0,485$), por lo que no realizamos ajuste por esta variable. Además, en el único estudio previo que compara grosores corioideos en CCS con patologías de DD, no se encontró relación del sexo ni el error refractivo en los diferentes grupos diagnósticos,(261) lo que apoyaría no haber realizado ajuste para estos factores en nuestro trabajo.

Otros autores describen que mayores grosores coroideos se relacionan con mayor desaparición del LSR.(285,286) En nuestro estudio no hallamos que el grosor coroideo inicial actuara como factor pronóstico para la desaparición del LSR a los 6 meses. Además, encontramos una correlación baja ($R=0,275$) entre los cambios de grosor coroideo y los de AV.

Observamos al igual que otros autores que los casos recurrentes presentaban, aunque sin diferencias significativas, mayores grosores coroideos iniciales que los casos no recurrentes.(287) Estos autores también observaron que la disminución del GC en el grupo recurrente fue menor de forma significativa (19 micras) que la del grupo no recurrente (90 micras). Cuando recurría el GC volvía a valores basales. En nuestro estudio no estudiamos este fenómeno al ser el número de casos recurrentes reducido.

6.6.5 Cambio grosor en el tiempo.

Nuestro estudio es hasta la fecha el único que analiza prospectivamente el cambio de grosor coroideo en CCS agudas hasta 12 meses de seguimiento. El grosor coroideo medio inicial en los ojos con CCS fue de 465 micras, disminuyendo de forma significativa a los 3 meses a 413 micras ($p=0,002$) y manteniéndose posteriormente hasta los 12 meses. A pesar de la disminución, el grosor continuaba siendo mayor que el de los controles de forma estadísticamente significativa ($p<0,001$).

Hasta la fecha, solo otro estudio encontró esta disminución en casos agudos con resolución espontánea del LSR.(288) No obstante, el estudio es retrospectivo y el seguimiento se realizó hasta la resolución del LSR y no se analizó el tiempo medio de evolución. En otro estudio retrospectivo, los autores observaron un aumento del grosor coroideo en CCS no tratadas, pero los pacientes fueron seguidos durante 6

DISCUSIÓN

semanas(285). Nuestro trabajo es prospectivo, el seguimiento va más allá de la resolución del LSR y analizamos los tiempos de seguimiento.

Otros autores describieron una disminución del grosor coroideo tras tratamiento con TFD, inyección de anti-VEGF o acetazolamida oral.(289–296)

6.6.6 Grosor macular

Observamos una correlación pobre-moderada ($R=0,375$, $p=0,054$) entre el grosor macular y el coroideo. Otros autores no encontraron correlación entre el volumen de LSR y el volumen macular con el grosor coroideo.(190) Los estudios no son comparables entre sí ya que en nuestro estudio utilizamos el grosor macular central ofrecido automáticamente en el mapa de grosores maculares por la OCT Cirrus, mientras los otros autores miden de forma separada la retina neurosensorial (volumen macular) y el LSR (volumen de LSR).

Aunque los pacientes con CCS presentaban un mayor grosor macular inicial (402 micras) que los de DD,(379) estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Observamos en el grupo CCS una reducción significativa del grosor macular a los 3 meses (285 micras) ($p<0,001$), que se mantuvo hasta los 12 meses de seguimiento. Son de esperar estos resultados ya que la evolución natural de la enfermedad es la resolución espontánea del LSR. Observamos que la desaparición completa del LSR se produjo en la mitad de los casos a los 3 meses de seguimiento y en un 60% a los 6 meses. Tampoco es sorprendente que la mayor correlación encontrada ($R=0,655$, $p<0,001$). fuera entre la AV y el grosor macular.

6.6.7 Validez diagnóstica

Nuestro trabajo estudia la validez diagnóstica del grosor coroideo medido por OCT para diferenciar la CCS de otras patologías dudosas con DNS de DD. Mediante curva ROC, hallamos que para grosores coroideos mayores a 390 micras, diferenciaríamos una DNS causado por la CCS de otras patologías de DD con sensibilidad del 77,5% y especificidad del 75%.

Realizando el análisis estratificado por edad, encontramos un área bajo la curva para menores de 50 años de 0,864 con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 75% para grosores coroideos mayores a 390 micras. Para mayores de 50 años, encontramos un área bajo la curva de 0,618 y una sensibilidad del 45% y una especificidad del 80% para grosores mayores a 400 micras. Por consiguiente, creemos que la prueba ayudaría a diferenciar los casos dudosos con DNS mejor en pacientes menores de 50 años y con grosores mayores a 390 micras. Este valor de corte coincide con lo propuesto por otros autores en los que proponen que una coroides en sujetos sanos mayor a 395 micras podría ser una condición heredada que podría predisponer a desarrollar CCS.(198) Estos mismos autores calcularon sensibilidad (76%) y especificidad (60%) de la medición del grosor coroideo para diagnóstico de la CCS. Hay que tener en cuenta que se trata de un estudio no comparativo con 5 pacientes con CCS y 16 de sus familiares, por lo que la validez diagnóstica no es evaluada frente a patologías de DD.

En la única publicación previa que compara los grosores coroideos entre CCS y patologías de DD (DMAE exudativa, polipoidea y DMAE seca) los autores no encontraron diferencias de grosor coroideo entre el grupo CCS y la vasculopatía polipoidea o la DMAE exudativa. Aunque es el primero que tiene en cuenta patologías

DISCUSIÓN

de DD, se trata de un estudio retrospectivo y no se calcula la validez diagnóstica, por lo que no determina la utilidad de la medición del grosor coroideo para el diagnóstico.

Nuestro estudio es el único hasta la fecha que calcula la validez diagnóstica de la medición del grosor coroideo para diferenciar la CCS de patologías de DD de forma prospectiva y comparativa.

6.6.8 Concordancia diagnóstica

Varios estudios han encontrado una alta concordancia interobservador para las mediciones del grosor coroideo en pacientes sanos(297–299) aunque en otros trabajos esta concordancia fue más moderada, especialmente en sujetos con grosores coroides más gruesos.(300,301) En nuestro estudio obtuvimos una muy buena concordancia interobservador (CCI 0,87 (IC 95%: 0,74-0,93)) para las medidas del grosor coroideo en los ojos con CCS. Otros trabajos que incluían pacientes con CCS y patologías de DD mostraron resultados diferentes. En uno de ellos la concordancia interobservador fue de 0,98(261) pero en el otro los autores hallaron mayor variabilidad en las mediciones en el grupo CCS.(197)

Detectamos un pequeño sesgo sistemático de 22 micras que no consideramos clínicamente relevante. En nuestro trabajo la diferencia media en las mediciones entre los 2 observadores fue de 22 micras (IC95%: 4,6-39,7 micras) ($p=0,015$). Además, en otros trabajos la diferencia media interobservador en pacientes con CCS fue entre 46-57 micras(197) y de un 27% de casos con diferencias mayores a 20 micras.(261) No obstante, sería deseable en un futuro que todos los equipos incorporaran programas automáticos de medición de la coroides para disminuir esta variabilidad.

Por último, está descrita en la literatura una alta concordancia en las mediciones del grosor coroideo realizadas con diferentes tipo de OCT,(298,302,303) por lo que la medición no estaría afectada por el tipo de OCT utilizada aunque aquellas con mejor resolución y penetrancia facilitarían la identificación de la interfase esclero-coroidea.

6.6.9 Factores pronósticos

No se pudo confirmar estadísticamente la relación vista por otros autores con una AV baja: presencia de NVC, recurrencias , duración de síntomas mayor a 5 años y la presencia de fibrosis subretiniana.(153,162)

El pronóstico atribuido a los depósitos granulares es controvertido, siendo para algunos su presencia factor de mal pronóstico(8) y para otros de buen pronóstico.(15)

En nuestro estudio, la única variable que alcanzó significación estadística fue la presencia de depósitos hipoautofluorescentes en la AF inicial (RR=1,56, p=0,031). La visualización de los depósitos en la retinografía o en la OCT no se pudo establecer como factor pronóstico.

Encontramos que estarían relacionados como factores de buen pronóstico el sexo femenino (RR=1,38) y como factor de mal pronóstico el patrón angiográfico en mancha de tinta (RR=0,69); pero no hemos encontrado efecto estadísticamente significativo probablemente debido a falta de potencia.

6.7 Aportaciones

Este estudio es el primero que analiza la validez diagnóstica de la medición del grosor coroideo para diferenciar la CCS de patologías de diagnóstico diferencial. Dado que la OCT es una prueba que se utiliza de forma generalizada en la práctica clínica diaria este parámetro adicional nos aportaría mayor sensibilidad diagnóstica evitando así la

DISCUSIÓN

realización de pruebas más invasivas como la angiografía fluoresceínica o con verde de indocianina.

Además, este es el primer estudio que analiza de manera prospectiva las características del grosor coroideo en pacientes con CCS aguda durante un tiempo de seguimiento de hasta 12 meses de evolución, aportando conocimiento a la evolución y fisiopatología de la enfermedad.

6.8 Limitaciones del estudio

Las limitaciones de nuestro estudio son:

- Tamaño muestral limitado.
- La medición del grosor coroideo fue realizada de forma manual con el error humano inherente a ello. En el futuro es posible que la mayoría de los equipos incluyan mapas de medición automáticos de la coroides de la misma manera que los actuales para el grosor macular.
- El grupo diagnóstico diferencial se componía de patologías diversas, lo que dificultaba el análisis de sub-grupos de cada una de ellas debido al bajo número de casos en cada sub-grupo.
- Los criterios de inclusión estrictos en cuanto al error refractivo limitan la extrapolación de los resultados a la población general.

CONCLUSIONES

7 **CONCLUSIONES**

1. La coroidopatía central serosa aguda es una patología que afecta predominantemente a varones en edad laboral y que en la mayoría de casos se resuelve durante los primeros meses sin necesidad de tratamiento.
2. La OCT de pacientes con coroidopatía central serosa muestra un desprendimiento neurosensorial, alteraciones del epitelio pigmentario de la retina y depósitos hiperreflectivos en diferentes capas retinianas, que van desapareciendo en la evolución.
3. El estudio de la coroides mediante OCT-EDI en la coroidopatía central serosa aguda muestra:
 - a. Grosos coroides significativamente mayores que las patologías de diagnóstico diferencial y los controles sanos.
 - b. Una disminución progresiva del grosor durante el primer año desde el inicio del episodio.
 - c. Una concordancia interobservador para la medida del grosor coroideo muy buena.
4. La retinografía con filtro verde detecta mejor el desprendimiento neurosensorial que la retinografía a color; la autofluorescencia muestra frecuentemente el punto de fuga angiográfico hipoautofluorescente.
5. El patrón angiográfico más frecuente es en “mancha de tinta” localizándose habitualmente en la mácula nasal superior. La mayoría de los pacientes muestra hipermeabilidad coroidea en la angiografía con verde de indocianina.

CONCLUSIONES

6. El estudio del grosor coroideo mediante OCT de alta penetrancia permite diagnosticar la corioidopatía central serosa y diferenciarla de otros desprendimientos serosos con una buena sensibilidad y especificidad.

BIBLIOGRAFIA

8 BIBLIOGRAFÍA

1. Von Graefe A. [Ueber centrale recidivierende retinitis]. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol. 1866;12:211–5.
2. Horniker E. [Su di una forma retinite centrale di origine vasoneurotica (retinite central capillaro spastica)]. Ann Otol. 1927;55:578–600.
3. Maumenee A. Symposium: macular diseases, clinical manifestations. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol. 1965;69:605–13.
4. Gass JD. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. Am J Ophthalmol. 1967;63(3):1–139.
5. Kitzmann AS, Pulido JS, Diehl NN, Hodge DO, Burke JP. The Incidence of Central Serous Chorioretinopathy in Olmsted County, Minnesota, 1980-2002. Ophthalmology. 2008;115(1):169–73.
6. Spitznas M, Huke J. Number, shape, and topography of leakage points in acute type I central serous retinopathy. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol. 1987;225(6):437–40.
7. Castro-Correia J, Coutinho M, Rosas V, Maia J. Long-term follow-up of central serous retinopathy in 150 patients. Doc Ophthalmol. 1992;81(4):379–86.
8. Wang M, Sander B, la Cour M, Larsen M. Clinical characteristics of subretinal deposits in central serous chorioretinopathy. Acta Ophthalmol Scand. 2005;83(6):691–6.
9. Tittl M, Spaide R, Wong D, Pilotto E, Yannuzzi L, Fisher Y, et al. Systemic findings associated with central serous chorioretinopathy. Am J Ophthalmol. 1999;128(1):63–8.
10. Spaide R, Campeas L, Haas A, Yannuzzi L, Fisher Y, Guyer D, et al. Central serous chorioretinopathy in younger and older adults. Ophthalmology. 1996;103(12):2070–9.
11. Tsai D-C, Chen S-J, Huang C-C, Chou P, Chung C-M, Huang P-H, et al. Epidemiology of idiopathic central serous chorioretinopathy in Taiwan, 2001-2006: a population-based study. PLoS One. 2013;8(6):e66858.
12. Kitzmann AS, Pulido JS, Diehl NN, Hodge DO, Burke JP. The Incidence of Central Serous Chorioretinopathy in Olmsted County, Minnesota, 1980-2002. Ophthalmology. 2008;115:169–73.
13. Lafaut B, Salati C, Priem H, De Laey J. Indocyanine green angiography is of value for the diagnosis of chronic central serous chorioretinopathy in elderly patients. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol. 1998;236(7):513–21.
14. Gäckle H, Lang G, Freissler K, Lang G. [Central serous chorioretinopathy. Clinical, fluorescein angiography and demographic aspects]. Ophthalmologe. 1998;95(8):529–33.
15. Perkins S, Kim J, Pollack J, Merrill P. Clinical characteristics of central serous chorioretinopathy in women. Ophthalmology. 2002 Feb;109(2):262–6.
16. Kim YC, Kim SD, Kim KS. A case of idiopathic central serous chorioretinopathy in a 12-year-old male treated with bevacizumab. Korean J Ophthalmol. 2012;26(5):391–3.
17. Chan W, Lai T, Tano Y, Liu D, Li K, Lam D. Photodynamic therapy in macular diseases of asian populations: when East meets West. Jpn J Ophthalmol.

- 2006;50(2):161–9.
18. Yannuzzi LA. Type A behavior and central serous chorioretinopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1986;84:799–845.
 19. Desai UR, Alhalel AA, Campen TJ, Schiffman RM, Edwards PA, Jacobsen GR. Central serous chorioretinopathy in African Americans. *J Natl Med Assoc.* 2003;95(7):553–9.
 20. Katsimpris J, Pournaras C, Sehgelmeble C, Petropoulos I. Severe bilateral central serous chorioretinopathy in a black patient: 16 years follow-up. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007;245(3):460–3.
 21. How A, Koh A. Angiographic characteristics of acute central serous chorioretinopathy in an Asian population. *Ann Acad Med Singapore.* 2006;35(2):77–9.
 22. Kunavisarut P, Pathanapitoon K, van Schooneveld M, Rothova A. Chronic central serous chorioretinopathy associated with serous retinal detachment in a series of Asian patients. *Ocul Immunol Inflamm.* 2009;17(4):269–77.
 23. Wang M, Munch IC, Hasler PW, Prünte C, Larsen M. Central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol.* 2008;86(2):126–45.
 24. Amalric P, Gourinat P, Rebière P. [Is central serous choroiditis sometimes hereditary?]. *Bull Soc Ophthalmol Fr.* 1971;71(2):163–8.
 25. Wyman GJ. Central serous retinopathy in twins. *Am J Ophthalmol.* 1963;55:1265.
 26. Oosterhuis JA. Familial central serous retinopathy. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1996;234(5):337–41.
 27. Park DW, Schatz H 2000 centrlgume, Gaffney MM, McDonald HR, Johnson RN, Schaeffer D. Central serous chorioretinopathy in two families. *Eur J Ophthalmol.* 1998;8(1):42–7.
 28. Lin E, Arrigg PG, Kim RY. Familial central serous choroidopathy. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2000;238(11):930–1.
 29. Weenink AC, Borsje RA, Oosterhuis JA. Familial chronic central serous chorioretinopathy. *Ophthalmologica.* 2001;215(3):183–7.
 30. Miki A, Kondo N, Yanagisawa S, Bessho H, Honda S, Negi A. Common variants in the complement factor H gene confer genetic susceptibility to central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology.* 2014;121(5):1067–72.
 31. Breukink MB, Schellevis RL, Boon CJ, Fauser S, Hoyng CB, den Hollander AI, et al. Genomic Copy Number Variations of the Complement Component C4B Gene Are Associated With Chronic Central Serous Chorioretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(9):5608–13.
 32. De Jong EK, Breukink MB, Schellevis RL, Bakker B, Mohr JK, Fauser S, et al. Chronic central serous chorioretinopathy is associated with genetic variants implicated in age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2015;122(3):562–70.
 33. Schubert C, Pryds A, Zeng S, Xie Y, Freund KB, Spaide RF, et al. Cadherin 5 is regulated by corticosteroids and associated with central serous chorioretinopathy. *Hum Mutat.* 2014;35(7):859–67.
 34. Eom Y, Oh J, Kim SW, Huh K. Systemic factors associated with central serous chorioretinopathy in Koreans. *Korean J Ophthalmol KJO.* 2012;26(4):260–4.
 35. Haimovici R, Koh S, Gagnon DR, Lehrfeld T, Wellik S, Central Serous

- Chorioretinopathy Case-Control Study. Risk factors for central serous chorioretinopathy: a case-control study. *Ophthalmology*. 2004;111(2):244–9.
36. Venkatesh P, Gadia R, Tewari HK, Kumar D, Garg S. Prehypertension may be common in patients with central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244(9):1101–3.
 37. Chen SN, Chen YC, Lian I. Increased risk of coronary heart disease in male patients with central serous chorioretinopathy: results of a population-based cohort study. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(1):110–4.
 38. Tsai DC, Huang CC, Chen SJ, Chou P, Chung CM, Chan WL, et al. Central serous chorioretinopathy and risk of ischaemic stroke: a population-based cohort study. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(12):1484–8.
 39. Dagli N, Turgut B, Tanyildizi R, Kobat S, Kobat MA, Dogdu O. QT interval dispersion in the patients with central serous chorioretinopathy. *Int J Ophthalmol*. 2015;8(1):61–5.
 40. Daruich A, Matet A, Dirani A, Bousquet E, Zhao M, Farman N, et al. Central serous chorioretinopathy: Recent findings and new physiopathology hypothesis. *Prog Retin Eye Res*. 2015;48:82–118.
 41. Yoshioka H, Sugita T, Nagayoshi K. [Fluorescein angiographic findings in experimental retinopathy produced by intravenous adrenaline injection]. *Folia Ophthalmol Jpn*. 1970;21(9):648–52.
 42. Yoshioka H, Katsume Y, Akune H. [Experimental central serous chorioretinopathy in monkey eyes: II. Fluorescein angiographic findings]. *Ophthalmologica*. 1982;185(3):168–78.
 43. Yoshioka H, Katsume Y. [Experimental central serous chorioretinopathy: III. Ultra- structural findings]. *Jpn J Ophthalmol*. 1982;26(4):397–409.
 44. Ikeda I, Komi T, Nakaji K, Al E. [Chorioretinitis central serous]. *Acta Soc Ophthalmol Jpn*. 1956;60:1261–6.
 45. Nagayoshi K. [Experimental study of chorioretinopathy by intravenous injection of adrenaline]. *Acta Soc Ophthalmol Jpn*. 1971;75(8):1720–7.
 46. Miki T, Sunada I, Higaki T. [Studies on chorioretinitis induced in rabbits by stress (repeated administration of epinephrine)]. *Acta Soc Ophthalmol Jpn*. 1972;76(9):1037–45.
 47. Yasuzumi T, Miki T, Sugimoto K. [Electron microscopic studies of epinephrine chorioretinitis in rabbits: I. Pigment epithelium and Bruch's membrane in the healed stage]. *Acta Soc Ophthalmol Jpn*. 1974;78(8):588–98.
 48. Tewari HK, Gadia R, Kumar D, Venkatesh P, Garg SP. Sympathetic-parasympathetic activity and reactivity in central serous chorioretinopathy: a case-control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(8):3474–8.
 49. Sibayan SA, Kobuch K, Spiegel D, Eckert E, Leser R, Monzer J, et al. Epinephrine, but not dexamethasone, induces apoptosis in retinal pigment epithelium cells in vitro: possible implications on the pathogenesis of central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2000;238(6):515–9.
 50. Sun J, Tan J, Wang Z, Yang H, Zhu X, Li L. Effect of catecholamine on central serous chorioretinopathy. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*. 2003;23(3):313–6.
 51. Bouzas EA, Scott MH, Mastorakos G, Chrousos GP, Kaiser-Kupfer MI. Central serous chorioretinopathy in endogenous hypercortisolism. *Arch Ophthalmol*.

- 1993;111(9):1229–33.
52. Carvalho-Recchia CA, Yannuzzi LA, Negrão S, Spaide RF, Freund KB, Rodriguez-Coleman H, et al. Corticosteroids and central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology*. 2002;109(10):1834–7.
53. Appa SN. Subclinical hypercortisolism in central serous chorioretinopathy. *Retin Cases Br Rep*. 2014;8(4):310–3.
54. Giovansili I, Belange G, Affortit A. Cushing disease revealed by bilateral atypical central serous chorioretinopathy: case report. *Endocr Pract*. 2013;19(5):e129–33.
55. Williams P, Chan CC, Buggage R, Srivastava S, Callanan D. Pituitary adenoma presenting as bilateral bullous exudative retinal detachments: a clinicopathologic report. *Retin Cases Brief Rep*. 2009;3(2):230–2.
56. Pastor-Idoate S, Peña D, Herreras JM. Adrenocortical adenoma and central Serous chorioretinopathy: a rare association? *Case Rep Ophthalmol*. 2011;2(3):327–32.
57. Iannetti L, Spinucci G, Pesci F, Vicinanza R, Stigliano A, Pivetti-Pezzi P. Central serous chorioretinopathy as a presenting symptom of endogenous Cushing syndrome: a case report. *Eur J Ophthalmol*. 2011;21(5):661–4.
58. Thoelen AM, Bernasconi PP, Schmid C, Messmer EP. Central serous chorioretinopathy associated with a carcinoma of the adrenal cortex. *Retina*. 2000;20(1):98–9.
59. Garg SP, Dada T, Talwar D, Biswas NR. Endogenous cortisol profile in patients with central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol*. 1997;81(11):962–4.
60. Zakir SM, Shukla M, Simi ZU, Ahmad J, Sajid M. Serum cortisol and testosterone levels in idiopathic central serous chorioretinopathy. *Indian J Ophthalmol*. 2009;57(6):419–22.
61. Kapetanios AD, Donati G, Bouzas E, Mastorakos G, Pournaras CJ. [Serous central chorioretinopathy and endogenous hypercortisolemia]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1998;212(5):343–4.
62. Haimovici R, Rumelt S, Melby J. Endocrine abnormalities in patients with central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology*. 2003;110(4):698–703.
63. Chalisgaonkar C, Chouhan S, Lakhtakia S, Choudhary P, Dwivedi PC, Rathore MK. Central serous chorioretinopathy and endogenous cortisol - is there an association? *Indian J Ophthalmol*. 2010 Jan;58(5):449–50; author reply 450.
64. Natung T, Kreditsu A. Comparison of Serum Cortisol and Testosterone Levels in Acute and Chronic Central Serous Chorioretinopathy. *Korean J Ophthalmol*. 2015 Dec;29(6):382–8.
65. Bouzas E, Karadimas P, Pournaras CJ. Central serous chorioretinopathy and glucocorticoids. *Surv Ophthalmol*. 2002;47(5):431–48.
66. Barnes PJ. Corticosteroid effects on cell signalling. *Eur Respir J*. 2006;27(2):413–26.
67. Sakaue M, Hoffman BB. Glucocorticoids induce transcription and expression of the $\alpha 1B$ adrenergic receptor gene in DTT1 MF-2 smooth muscle cells. *J Clin Invest*. 1991;88(2):385–9.
68. Yang S, Zhang L. Glucocorticoids and vascular reactivity. *Curr Vasc Pharmacol*. 2004;2(1):1–12.
69. Oikarinen AI, Uitto J, Oikarinen J. Glucocorticoid action on connective tissue:

- from molecular mechanisms to clinical practice. *Med Biol.* 1986;64(5):221–30.
70. Sandle GI, McGlone F. Acute effects of dexamethasone on cation transport in colonic epithelium. *Gut.* 1987;28(6):701–6.
71. Smith PR, Benos DJ. Epithelial Na⁺ channels. *Annu Rev Physiol.* 1991;53:509–30.
72. Karadimas P, Bouzas EA. Glucocorticoid use represents a risk factor for central serous chorioretinopathy: a prospective, case-control study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2004;242(9):800–2.
73. Mansuetta CC, Mason JO, Swanner J, Feist RM, White MF, Thomley ML, et al. An association between central serous chorioretinopathy and gastroesophageal reflux disease. *Am J Ophthalmol.* 2004;137(6):1096–100.
74. Tsai DC, Chen SJ, Huang CC, Chou P, Chung CM, Chan WL, et al. Risk of central serous chorioretinopathy in adults prescribed oral corticosteroids: a population-based study in Taiwan. *Retina.* 2014;34(9):1867–74.
75. Khairallah M, Kahloun R, Tugal-Tutkun I. Central serous chorioretinopathy, corticosteroids, and uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2012;20(2):76–85.
76. Han JM, Hwang JM, Kim JS, Park KH, Woo SJ. Changes in choroidal thickness after systemic administration of high-dose corticosteroids: a pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(1):440.
77. Fardin B, Weissgold DJ. Central serous chorioretinopathy after inhaled steroid use for post-mycoplasmal bronchospasm. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(9):1065–6.
78. Prakash G, Shephali J, Tirupati N, Ji PD. Recurrent Central Serous Chorioretinopathy with Dexamethasone Eye Drop used Nasally for Rhinitis. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2013 Jan;20(4):363–5.
79. Haimovici R, Gragoudas ES, Duker JS, Sjaarda RN, Elliott D. Central serous chorioretinopathy associated with inhaled or intranasal corticosteroids. *Ophthalmology.* 1997 Oct;104(10):1653–60.
80. Kleinberger AJ, Patel C, Lieberman RM, Malkin BD. Bilateral central serous chorioretinopathy caused by intranasal corticosteroids: a case report and review of the literature. *Laryngoscope.* 2011;121(9):2034–7.
81. Mondai LK, Sarkar K, Datta H, Chatterjee PR. Acute bilateral central serous chorioretinopathy following intra-articular injection of corticosteroid. *Indian J Ophthalmol.* 2005;53(2):132–4.
82. Hurvitz AP, Hodapp KL, Jadgchew J, Solomon DJ, Stollendorf HS, Provencher MT. Central serous chorioretinopathy resulting in altered vision and color perception after glenohumeral corticosteroid injection. *Orthopedics.* 2009;32(8). doi: 10.3928/01477447-20090624-22.
83. Kassam AA, White W, Ling RH, Kitson JB. Loss of visual acuity due to central serous retinopathy after steroid injection into the shoulder bursa. *J Shoulder Elbow Surg.* 2011;20(4):e5-6.
84. Lee SB, Kim JY, Kim WJ, Cho CB, Iwase T, Jo YJ. Bilateral central serous chorioretinopathy with retinal pigment epithelium tears following epidural steroid injection. *Indian J Ophthalmol.* 2013;61(9):514–5.
85. Kao LY. Bilateral serous retinal detachment resembling central serous chorioretinopathy following epidural steroid injection. *Retina.* 1998;18(5):479–81.
86. Iida T, Spaide RF, Negrao SG, Carvalho CA, Yannuzzi LA. Central serous chorioretinopathy after epidural corticosteroid injection. *Am J Ophthalmol.*

- 2001;132(3):423–5.
87. Pizzimenti JJ, Daniel KP. Central serous chorioretinopathy after epidural steroid injection. *Pharmacotherapy*. 2005;25(8):1141–6.
88. Fernandez CF, Mendoza AJ, Arevalo JF. Central serous chorioretinopathy associated with topical dermal corticosteroids. *Retina*. 2004;24(3):471–4.
89. Ezra N, Taban M, Behroozan D. Central serous chorioretinopathy associated with topical corticosteroids in a patient with psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2011;10(8):918–21.
90. Karadimas P, Kapetanios A, Bouzas EA. Central serous chorioretinopathy after local application of glucocorticoids for skin disorders. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(5):784–6.
91. Fernández Hortelano A, Sádaba LM, Heras Mulero H, García Layana A. Coroidopatía serosa central como complicación de epitelitis en tratamiento con corticoides. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2005;80(4):255–8.
92. Romero P, Martinez I, Salvat M. [Diffuse retinal pigment epitheliopathy and corticoid ointment topical treatment in a patient with psoriasis]. *J Fr d'ophtalmologie*. 2005;28(10):1101–4.
93. Mirza RG, Gill M. Central serous chorioretinopathy associated with unusual routes of steroid administration. *Retin Cases Brief Rep*. 2009;3(1):99–101.
94. Ricketti PA, Unkle DW, Cleri DJ, Prenner JL, Colucciolo M, Ricketti AJ. Central serous chorioretinopathy secondary to corticosteroids in patients with atopic disease. *Allergy Asthma Proc*. 36(2):123–9.
95. Bauml CR, Martidis A, Truong SN. Central serous chorioretinopathy associated with periocular corticosteroid injection treatment for HLA-B27-associated iritis. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(6):926–8.
96. Imasawa M, Ohshiro T, Gotoh T, Imai M, Iijima H. Central serous chorioretinopathy following vitrectomy with intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol Scand*. 2005;83(1):132–3.
97. Kocabora MS, Durmaz S, Kandemir N. Exacerbation of central serous chorioretinopathy following intravitreal triamcinolone injection. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(12):1783–6.
98. Chung H, Kim KH, Kim JG, Lee SY, Yoon YH. Retinal complications in patients with solid organ or bone marrow transplantations. *Transplantation*. 2007;83(6):694–9.
99. Lee CS, Kang EC, Lee KS, Byeon SH, Koh HJ, Lee SC. Central serous chorioretinopathy after renal transplantation. *Retina*. 2011;31(9):1896–903.
100. Fawzi AA, Holland GN, Kreiger AE, Heckenlively JR, Arroyo JG, Cunningham ET. Central serous chorioretinopathy after solid organ transplantation. *Ophthalmology*. 2006 May;113(5):805–13.e5.
101. Chumbley LC, Frank RN. Central serous retinopathy and pregnancy. *Am J Ophthalmol*. 1974;77(2):158–60.
102. Quillen DA, Gass DM, Brod RD, Gardner TW, Blankenship GW, Gottlieb JL. Central serous chorioretinopathy in women. *Ophthalmology*. 1996;103(1):72–9.
103. Said-Ahmed K, Moustafa G, Fawzy M. Incidence and natural course of symptomatic central serous chorioretinopathy in pregnant women in a maternity hospital in Kuwait. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2012;19(3):273–6.

104. Tufan HA, Gencer B, Comez AT. Serum cortisol and testosterone levels in chronic central serous chorioretinopathy. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013 Mar;251(3):677–80.
105. Gelber GS, Schatz H. Loss of vision due to central serous chorioretinopathy following psychological stress. *Am J Psychiatry*. 1987;144(1):46–50.
106. Fok AC, Chan PP, Lam DS, Lai TY. Risk factors for recurrence of serous macular detachment in untreated patients with central serous chorioretinopathy. *Ophthalmic Res*. 2011;46(3):160–3.
107. Bazzazi N, Ahmadpanah M, Akbarzadeh S, Seif Rabiei MA, Holsboer-Trachsler E, Brand S. In patients suffering from idiopathic central serous chorioretinopathy, anxiety scores are higher than in healthy controls, but do not vary according to sex or repeated central serous chorioretinopathy. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:1131–6.
108. Conrad R, Geiser F, Kleiman A, Zur B, Karpawitz-Godt A. Temperament and character personality profile and illness-related stress in central serous chorioretinopathy. *ScientificWorldJournal*. 2014. doi: 10.1155/2014/631687
109. Lahousen T, Painold A, Luxenberger W, Schienle A, Kapfhammer H, Ille R. Psychological factors associated with acute and chronic central serous chorioretinopathy. *Nord J Psychiatry*. 2016;70(1):24–30.
110. Rouvas AA, Chatziralli I, Ladas I, Xanthopoulou V, Giannakaki E, Karamboula A, et al. The impact of financial crisis on central serous chorioretinopathy in Greece: is there any correlation? *Eur J Ophthalmol*. 2014;24(4):559–65.
111. Roy R, Panigrahi PK, Saurabh K, Das D, Lobo A. Central serous chorioretinopathy following oral tadalafil intake. *Clin Exp Optom*. 2014 Sep;97(5):473–4.
112. Türkcü FM, Yüksel H, Şahin A, Murat M, Bozkurt Y, Çaça İ. Central serous chorioretinopathy due to tadalafil use. *Int Ophthalmol*. 2013;33(2):177–80.
113. Aliferis K, Petropoulos IK, Farpour B, Matter MA, Safran AB. Should central serous chorioretinopathy be added to the list of ocular side effects of phosphodiesterase 5 inhibitors? *Ophthalmologica*. 2012;227(2):85–9.
114. Nadeau S, Nguyen F, Guigou S. [Serous central chorioretinopathy and tadalafil: a case report]. *J Fr Ophtalmol*. 2012;35(2):121.e1-5.
115. Gordon-Bennett P, Rimmer T. Central serous chorioretinopathy following oral tadalafil. *Eye (Lond)*. 2012;26(1):168–9.
116. Allibhai ZA, Gale JS, Sheidow TS. Central serous chorioretinopathy in a patient taking sildenafil citrate. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2004;35(2):165–7.
117. Quiram P, Dumars S, Parwar B, Sarraf D. Viagra-associated serous macular detachment. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005;243(4):339–44.
118. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. Central serous chorioretinopathy associated with sildenafil. *Retina*. 2008;28(4):606–9.
119. French DD, Margo CE. Central serous chorioretinopathy and phosphodiesterase-5 inhibitors: a case-control postmarketing surveillance study. *Retina*. 2010;30(2):271–4.
120. Vance SK, Imamura Y, Freund KB. The effects of sildenafil citrate on choroidal thickness as determined by enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Retina*. 2011;31(2):332–5.
121. Damar E, Toklu Y, Tuncel A, Balci M, Aslan Y, Simsek S, et al. Does therapeutic dose of sildenafil citrate treatment lead to central serous chorioretinopathy in

- patients with erectile dysfunction? *Am J Mens Health*. 2013;7(5):439–43.
122. Pierce KK, Lane RG. Central serous chorioretinopathy associated with the use of ephedra. *Retin Cases Brief Rep*. 2009;3(4):376–8.
 123. Hassan L, Carvalho C, Yannuzzi LA, Iida T, Negrão S. Central serous chorioretinopathy in a patient using methylenedioxymethamphetamine (MDMA) or “ecstasy”. *Retina*. 2001;21(5):559–61.
 124. Michael JC, Pak J, Pulido J, de Venecia G. Central serous chorioretinopathy associated with administration of sympathomimetic agents. *Am J Ophthalmol*. 2003;136(1):182–5.
 125. Scarinci F, Mezzana P, Pasquini P, Colletti M, Cacciamani A. Central chorioretinopathy associated with topical use of minoxidil 2% for treatment of baldness. *Cutan Ocul Toxicol*. 2012;31(2):157–9.
 126. Ozkan B, Karabaş VL, Yüksel N, Çağlar Y. Serous retinal detachment in the macula related to latanoprost use. *Int Ophthalmol*. 2008;28(5):363–5.
 127. Artunay O, Senel A, Sengul A, Rasier R, Bahcecioglu H. Central serous chorioretinopathy associated with topical latanoprost therapy. *Ocul Immunol Inflamm*. 2011;19(6):453–5.
 128. Wong SS, Morrison-Reyes JA, Smithen LM. A case of central serous chorioretinopathy associated with use of deer antler spray. *Ophthalmic Surgery, Lasers Imaging Retin*. 2014;45(3):256–8.
 129. Semeraro F, Russo A, Delcassi L, Costagliola C. Recurrent central serous chorioretinopathy after peripheral retinal laser photocoagulation: a case report. *Eur J Ophthalmol*. 2013;23(2):258–61.
 130. Yang HS, Park SH. Exacerbation of central serous chorioretinopathy following PASCAL photocoagulation. *Can J Ophthalmol*. 2013;48(3):e42–3.
 131. Van Dijk EH, van Herpen CM, Marinkovic M, Haanen JB, Amundson D, Luyten GP, et al. Serous Retinopathy Associated with Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase Inhibition (Binimetinib) for Metastatic Cutaneous and Uveal Melanoma. *Ophthalmology*. 2015;122(9):1907–16.
 132. Urner-Bloch U, Urner M, Stieger P, Galliker N, Winterton N, Zubel A, et al. Transient MEK inhibitor-associated retinopathy in metastatic melanoma. *Ann Oncol*. 2014;25(7):1437–41.
 133. Brown LM. *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev*. 2000;22(2):283–97.
 134. Roshani M, Davoodi NA, SeyyedMajidi MR, Zojaji H, Sherafat SJ, Hashemi M, et al. Association of *Helicobacter pylori* with central serous chorioretinopathy in Iranian patients. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2014;7(1):63–7.
 135. Misiuk-Hojło M, Michałowska M, Turno-Krecicka A. *Helicobacter pylori*--a risk factor for the development of the central serous chorioretinopathy. *Klin Oczna*. 2009;111(1–3):30–2.
 136. Cotticelli L, Borrelli M, D'Alessio AC, Menzione M, Villani A, Piccolo G, et al. Central serous chorioretinopathy and *Helicobacter pylori*. *Eur J Ophthalmol*. 2006;16(2):274–8.
 137. Giusti C. Association of *Helicobacter pylori* with central serous chorioretinopathy: hypotheses regarding pathogenesis. *Med Hypotheses*. 2004;63(3):524–7.
 138. Byrne MF, Kerrigan SW, Corcoran PA, Atherton JC, Murray FE, Fitzgerald DJ, et

- al. *Helicobacter pylori* binds von Willebrand factor and interacts with GPIb to induce platelet aggregation. *Gastroenterology*. 2003;124(7):1846–54.
139. Nicholson B, Noble J, Forooghian F, Meyerle C. Central serous chorioretinopathy: update on pathophysiology and treatment. *Surv Ophthalmol*. 2013;58(2):103–26.
140. Dang Y, Mu Y, Zhao M, Li L, Guo Y, Zhu Y. The effect of eradicating *Helicobacter pylori* on idiopathic central serous chorioretinopathy patients. *Ther Clin Risk Manag*. 2013;9:355–60.
141. Rahbani-Nobar MB, Javadzadeh A, Ghojzadeh L, Rafeey M, Ghorbanihaghjo A. The effect of *Helicobacter pylori* treatment on remission of idiopathic central serous chorioretinopathy. *Mol Vis*. 2011;17:99–103.
142. Chen S, Lian I, Chen Y, Ho J. Increased incidence of peptic ulcer disease in central serous chorioretinopathy patients: a population-based retrospective cohort study. *Retina*. 2015;35(2):231–7.
143. Kloos P, Laube I, Thoelen A. Obstructive sleep apnea in patients with central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;46(9):1225–8.
144. Yavaş GF, Küsbeci T, Kaşıkci M, Günay E, Doğan M, Unlü M, et al. Obstructive sleep apnea in patients with central serous chorioretinopathy. *Curr Eye Res*. 2014;39(1):88–92.
145. Leveque TK, Yu L, Musch DC, Chervin RD, Zacks DN. Central serous chorioretinopathy and risk for obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2007;11(4):253–7.
146. Brodie FL, Charlson ES, Aleman TS, Salvo RT, Gewaily DY, Lau MK, et al. Obstructive sleep apnea and central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2015;35(2):238–43.
147. Kim JT, Eichling PS, Wang M. Central serous chorioretinopathy associated with narcolepsy. *Retin Cases Brief Rep*. 2011;5(4):302–5.
148. Jain AK, Kaines A, Schwartz S. Bilateral central serous chorioretinopathy resolving rapidly with treatment for obstructive sleep apnea. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;48(7):1037–9.
149. Shin MC, Lim JW. Concentration of cytokines in the aqueous humor of patients with central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2011;31(9):1937–43.
150. Lim JW, Kim MU, Shin MC. Aqueous humor and plasma levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-8 in patients with central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2010;30(9):1465–71.
151. Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature*. 2011;473(7347):298–307.
152. Wang M, Munch IC, Hasler PW, Prunte C, Larsen M. Central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2008;86(2):126–45.
153. Loo RH, Scott IU, Flynn HW, Gass JD, Murray TG, Lewis ML, et al. Factors associated with reduced visual acuity during long-term follow-up of patients with idiopathic central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2002;22(1):19–24.
154. Gilbert CM, Owens SL, Smith PD, Fine SL. Long-term follow-up of central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol*. 1984;68(11):815–20.
155. Ficker L, Vafidis G, While A, Leaver P. Long-term follow-up of a prospective trial of argon laser photocoagulation in the treatment of central serous retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 1988;72(11):829–34.

156. Von Winning CH, Oosterhuis JA, Renger-van Dijk AH, Hornstra-Limburg H, Polak BC. Diffuse retinal pigment epitheliopathy. *Ophthalmologica*. 1982;185(1):7–14.
157. Yannuzzi LA, Slakter JS, Kaufman SR, Gupta K. Laser treatment of diffuse retinal pigment epitheliopathy. *Eur J Ophthalmol*. 1992;2(3):103–14.
158. Liew G, Quin G, Gillies M, Fraser-Bell S. Central serous chorioretinopathy: a review of epidemiology and pathophysiology. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2013;41(2):201–14.
159. Mudvari SS, Goff MJ, Fu AD, McDonald HR, Johnson RN, Ai E, et al. The natural history of pigment epithelial detachment associated with central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2007;27(9):1168–73.
160. Gomolin JE. Choroidal neovascularization and central serous chorioretinopathy. *Can J Ophthalmol*. 1989;24(1):20–3.
161. Natsikos VE, Hart JC. Static perimetric and Amsler chart changes in patients with idiopathic central serous retinopathy. *Acta Ophthalmol*. 1980;58(6):908–17.
162. Piccolino FC, De La Longrais RR, Manea M. Posterior cystoid retinal degeneration in central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2008;28(7):1008–12.
163. Fung AT, Yannuzzi LA, Freund KB. Type 1 (sub-retinal pigment epithelial) neovascularization in central serous chorioretinopathy masquerading as neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2012;32(9):1829–37.
164. Pang CE, Freund KB. Pachychoroid neovascularopathy. *Retina*. 2015;35(1):1–9.
165. Yannuzzi LA, Sorenson J, Spaide RF, Lipson B. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCV). *Retina*. 1990;10(1):1–8.
166. Gaucher D, Erginay A, Lécleire-Collet A, Haouchine B, Puech M, Cohen SY, et al. Dome-shaped macula in eyes with myopic posterior staphyloma. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(5):909–14.
167. Viola F, Dell’Arti L, Benatti E, Invernizzi A, Mapelli C, Ferrari F, et al. Choroidal findings in dome-shaped macula in highly myopic eyes: a longitudinal study. *Am J Ophthalmol*. 2015;159(1):44–52.
168. De Manuel-Triantafilo S, Gili P, Bañuelos Bañuelos J. Torpedo maculopathy: Two case reports and a literature review. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2016;91(8):400–3.
169. Mitarai K, Gomi F, Tano Y. Three-dimensional optical coherence tomographic findings in central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244(11):1415–20.
170. Gomez-Ulla F, Seoane I, Labella F, Torreiro J, Ruiz C. An image analyzer study of central serous chorioretinopathy. *Optom Vis Sci*. 1993;70(2):118–22.
171. Brancato R, Bandello F. [Central serous retinopathy (atypical forms)]. *Bull Soc Belge Ophtalmol*. 1991;240:119–31.
172. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991;254(5035):1178–81.
173. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, Huang D, Schuman JS, Lin CP, et al. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol*. 1995;113(3):325–32.
174. Potsaid B, Baumann B, Huang D, Barry S, Cable AE, Schuman JS, et al. Ultrahigh speed 1050nm swept source/Fourier domain OCT retinal and anterior segment imaging at 100,000 to 400,000 axial scans per second. *Opt Express*. 2010;18(19):20029–48.
175. Wong IY, Koizumi H, Lai WW. Enhanced depth imaging optical coherence

- tomography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2011;42:S75–84.
176. Potsaid B, Gorczynska I, Srinivasan VJ, Chen Y, Jian J, Cable A, et al. Ultrahigh speed spectral / Fourier domain OCT ophthalmic imaging at 70,000 to 312,500 axial scans per second. *Opt Express*. 2008;16(19):15149–69.
 177. Schuman JS. Spectral domain optical coherence tomography for glaucoma (an AOS thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2008;106:426–58.
 178. Srinivasan VJ, Adler DC, Chen Y, Gorczynska I, Duker JS, Schuman JS, et al. Ultrahigh-speed optical coherence tomography for three-dimensional and en face imaging of the retina and optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(11):5103–10.
 179. Adhi M, Liu JJ, Qavi AH, Grulkowski I, Fujimoto JG, Duker JS. Enhanced visualization of the choroido-scleral interface using swept-source OCT. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2013;44(Suppl 6):S40-2.
 180. Takayama K, Hangai M, Kimura Y, Morooka S, Nukada M, Akagi T, et al. Three-dimensional imaging of lamina cribrosa defects in glaucoma using swept-source optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(7):4798–807.
 181. Römken HC, Beckers HJ, Frusch M, Berendschot TT, de Brabander J, Webers CA. Reproducibility of anterior chamber angle analyses with the swept-source optical coherence tomography in young, healthy Caucasians. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(6):3999–4004.
 182. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res*. 2010;29(2):144–68.
 183. Matsumoto H, Kishi S, Sato T, Mukai R. Fundus autofluorescence of elongated photoreceptor outer segments in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(4):617–23.
 184. Kon Y, Iida T, Maruko I, Saito M. The optical coherence tomography-ophthalmoscope for examination of central serous chorioretinopathy with precipitates. *Retina*. 2008;28(6):864–9.
 185. Ahlers C, Geitzenauer W, Stock G, Golbaz I, Schmidt-Erfurth U, Prunte C. Alterations of intraretinal layers in acute central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2009;87(5):511–6.
 186. Eandi CM, Ober M, Iranmanesh R, Peiretti E, Yannuzzi LA. Acute central serous chorioretinopathy and fundus autofluorescence. *Retina*. 2005;25(8):989–93.
 187. Van Velthoven ME, Verbraak FD, Garcia PM, Schlingemann RO, Rosen RB, de Smet MD. Evaluation of central serous retinopathy with en face optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(11):1483–8.
 188. Fujimoto H, Gomi F, Wakabayashi T, Sawa M, Tsujikawa M, Tano Y. Morphologic changes in acute central serous chorioretinopathy evaluated by fourier-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2008;115(9):1494–500, 1500-2.
 189. Imamura Y, Fujiwara T, Margolis R, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2009;29(10):1469–73.
 190. Goktas A. Correlation of subretinal fluid volume with choroidal thickness and macular volume in acute central serous chorioretinopathy. *Eye (Lond)*. 2014;28(12):1431–6.
 191. Yang L, Jonas JB, Wei W. Optical coherence tomography-assisted enhanced depth imaging of central serous chorioretinopathy. *Investig Ophthalmol Vis Sci*.

- 2013;54(7):4659–65.
192. Ikuno Y, Kawaguchi K, Nouchi T, Yasuno Y. Choroidal thickness in healthy Japanese subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(4):2173–6.
 193. Manjunath V, Taha M, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal thickness in normal eyes measured using Cirrus HD optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2010;150(3):325–9.
 194. Ikuno Y, Tano Y. Retinal and choroidal biometry in highly myopic eyes with spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(8):3876–80.
 195. Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(5):811–5.
 196. Li XQ, Larsen M, Munch IC. Subfoveal choroidal thickness in relation to sex and axial length in 93 Danish university students. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(11):8438–41.
 197. Kim JH, Kang SW, Kim JR, Kim SJ. Variability of subfoveal choroidal thickness measurements in patients with age-related macular degeneration and central serous chorioretinopathy. *Eye (Lond)*. 2013;27(7):809–15.
 198. Lehmann M, Bousquet E, Beydoun T, Behar-Cohen F. PACHYCHOROID: An inherited condition? *Retina*. 2015;35(1):10–6.
 199. Gupta P, Sidhartha E, Girard MJ, Mari JM, Wong TY, Cheng CY. A simplified method to measure choroidal thickness using adaptive compensation in enhanced depth imaging optical coherence tomography. *PLoS One*. 2014;9(5):e96661. doi:10.1371/journal.pone.0096661
 200. Tian J, Marziliano P, Baskaran M, Tun TA, Aung T. Automatic measurements of choroidal thickness in EDI-OCT images. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2012;5360–3.
 201. Luk FOJ, Fok ACT, Lee A, Liu ATW, Lai TYY. Focal choroidal excavation in patients with central serous chorioretinopathy. *Eye*. 2015;29(4):453–9.
 202. Delori FC, Dorey CK, Staurengi G, Arend O, Goger DG, Weiter JJ. In vivo fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995 Mar;36(3):718–29.
 203. Keilhauer CN, Delori FC. Near-infrared autofluorescence imaging of the fundus: visualization of ocular melanin. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(8):3556–64.
 204. Maruko I, Iida T, Ojima A, Sekiryu T. Subretinal dot-like precipitates and yellow material in central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2011;31(4):759–65.
 205. Iacono P, Battaglia PM, Papayannis A, La Spina C, Varano M, Bandello F. Acute central serous chorioretinopathy: a correlation study between fundus autofluorescence and spectral-domain OCT. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;253(11):1889–97.
 206. Spaide R. Autofluorescence from the outer retina and subretinal space: hypothesis and review. *Retina*. 2008;21(1):5–35.
 207. Freund KB, Mrejen S, Jung J, Yannuzzi LA, Boon CJ. Increased fundus autofluorescence related to outer retinal disruption. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(12):1645–9.
 208. Ayata A, Tatlipinar S, Kar T, Unal M, Ersanli D, Bilge AH. Near-infrared and short-wavelength autofluorescence imaging in central serous chorioretinopathy. *Br J*

- Ophthalmol. 2009;93(1):79–82.
209. Framme C, Walter A, Gabler B, Roeder J, Sachs HG, Gabel VP. Fundus autofluorescence in acute and chronic-recurrent central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol Scand*. 2005;83(2):161–7.
 210. Imamura Y, Fujiwara T, Spaide RF. Fundus autofluorescence and visual acuity in central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology*. 2011;118(4):700–5.
 211. Spaide RF, Klancnik Jr JM. Fundus autofluorescence and central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology*. 2005;112(5):825–33.
 212. Von Ruckmann A, Fitzke FW, Fan J, Halfyard A, Bird AC. Abnormalities of fundus autofluorescence in central serous retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2002;133(6):780–6.
 213. Robertson DM. Argon laser photocoagulation treatment in central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology*. 1986 Jul;93(7):972–4.
 214. Burumcek E, Mudun A, Karacorlu S, Arslan MO. Laser photocoagulation for persistent central serous retinopathy: results of long-term follow-up. *Ophthalmology*. 1997;104(4):616–22.
 215. Yamada K, Hayasaka S, Setogawa T. Fluorescein-angiographic patterns in patients with central serous chorioretinopathy at the initial visit. *Ophthalmologica*. 1992;205(2):69–76.
 216. Shinojima A, Hirose T, Mori R, Kawamura A, Yuzuwa M. Morphologic findings in acute central serous chorioretinopathy using spectral domain-optical coherence tomography with simultaneous angiography. *Retina*. 2010;30(2):193–202.
 217. Shahin MM. Angiographic characteristics of central serous chorioretinopathy in an Egyptian population. *Int J Ophthalmol*. 2013;6(3):342–5.
 218. Bujarborua D, Nagpal PN, Deka M. Smokestack leak in central serous chorioretinopathy. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248(3):339–51.
 219. Prunte C. Indocyanine green angiographic findings in central serous chorioretinopathy. *Int Ophthalmol*. 1995;19(2):77–82.
 220. Spaide RF, Hall L, Haas A, Campeas L, Yannuzzi LA, Fisher YL, et al. Indocyanine green videoangiography of older patients with central serous chorioretinopathy. *Retina*. 1996 Jan;16(3):203–13.
 221. Iida T, Kishi S, Hagimura N, Shimizu K. Persistent and bilateral choroidal vascular abnormalities in central serous chorioretinopathy. *Retina*. 1999;19(6):508–12.
 222. Kitaya N, Nagaoka T, Hikichi T, Sugawara R, Fukui K, Ishiko S, et al. Features of abnormal choroidal circulation in central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(6):709–12.
 223. Piccolino FC, Borgia L, Zincola E, Zingirian M. Indocyanine green angiographic findings in central serous chorioretinopathy. *Eye (Lond)*. 1995 Jan;9(3):324–32.
 224. Park SJ, Kim BH, Park KH, Woo SJ. Punctate hyperfluorescence spot as a common choroidopathy of central serous chorioretinopathy and polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol*. 2014;158(6):1155–63.
 225. Tsujikawa A, Ojima Y, Yamashiro K, Ooto S, Tamura H, Nakagawa S, et al. Punctate hyperfluorescent spots associated with central serous chorioretinopathy as seen on indocyanine green angiography. *Retina*. 2010;30(5):801–9.
 226. Klein ML, Van Buskirk EM, Friedman E, Gragoudas E, Chandra S. Experience with nontreatment of central serous choroidopathy. *Arch Ophthalmol*.

- 1974;91(4):247–50.
227. Wakakura M, Ishikawa S. Central serous chorioretinopathy complicating systemic corticosteroid treatment. *Br J Ophthalmol*. 1984;68(5):329–31.
 228. Polak BC, Baarsma GS, Snyers B. Diffuse retinal pigment epitheliopathy complicating systemic corticosteroid treatment. *Br J Ophthalmol*. 1995;79(10):922–5.
 229. Williamson J, Nuki G. Macular lesions during systemic therapy with depot tetracosactrin. *Br J Ophthalmol*. 1970 Jun;54(6):405–9.
 230. Sharma T, Shah N, Rao M, Gopal L, Shanmugam MP, Gopalakrishnan M, et al. Visual outcome after discontinuation of corticosteroids in atypical severe central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology*. 2004;111(9):1708–14.
 231. Kanagawa M, Matsubara M. [Xenon light-exposure as a treatment of central serous retinopathy]. *Nihon Ganka Kiyo*. 1970;21(6):451–3.
 232. Robertson DM, Ilstrup D. Direct, indirect, and sham laser photocoagulation in the management of central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1983;95(4):457–66.
 233. Leaver P, Williams C. Argon laser photocoagulation in the treatment of central serous retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 1979;63(10):674–7.
 234. Wang MS, Sander B, Larsen M. Retinal atrophy in idiopathic central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2002;133(6):787–93.
 235. Schlötzer-Schrehardt U, Viestenz A, Naumann GO, Laqua H, Michels S, Schmidt-Erfurth U. Dose-related structural effects of photodynamic therapy on choroidal and retinal structures of human eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002;240(9):748–57.
 236. Chan WM, Lam DS, Lai TY, Tam BS, Liu DT, Chan CK. Choroidal vascular remodelling in central serous chorioretinopathy after indocyanine green guided photodynamic therapy with verteporfin: a novel treatment at the primary disease level. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(12):1453–8.
 237. Lim JJ, Glassman AR, Aiello LP, Chakravarthy U, Flaxel CJ, Spaide RF. Collaborative retrospective macula society study of photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology*. 2014;121(5):1073–8.
 238. Reibaldi M, Cardascia N, Longo A, Furino C, Avitabile T, Faro S, et al. Standard-fluence versus low-fluence photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy: a nonrandomized clinical trial. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(2):307–15.
 239. Ma J, Meng N, Xu X, Zhou F, Qu Y. System review and meta-analysis on photodynamic therapy in central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(8):594–601.
 240. Salehi M, Wenick A, Law H, Evans J, Gehlbach P. Interventions for central serous chorioretinopathy: a network meta-analysis. *Cochrane database Syst Rev*. 2015;(12). doi: 10.1002/14651858.CD011841.pub2.
 241. Sivaprasad S, Elagouz M, McHugh D, Shona O, Dorin G. Micropulsed diode laser therapy: evolution and clinical applications. *Surv Ophthalmol*. 2010;55(6):516–30.
 242. Brancato R, Pratesi R, Leoni G, Trabucchi G, Vanni U. Histopathology of diode and argon laser lesions in rabbit retina. A comparative study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1989;30(7):1504–10.

243. Verma L, Sinha R, Venkatesh P, Tewari HK. Comparative evaluation of diode laser versus argon laser photocoagulation in patients with central serous retinopathy: a pilot, randomized controlled trial [ISRCTN84128484]. *BMC Ophthalmol*. 2004;29(4):15.
244. Shukla D, Kolluru C, Vignesh TP, Karthikprakash S, Kim R. Transpupillary thermotherapy for subfoveal leaks in central serous chorioretinopathy. *Eye (Lond)*. 2008;22(1):100–6.
245. Chung YR, Seo EJ, Lew HM, Lee KH. Lack of positive effect of intravitreal bevacizumab in central serous chorioretinopathy: meta-analysis and review. *Eye (Lond)*. 2013;27(12):1339–46.
246. Nielsen JS, Jampol LM. Oral mifepristone for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2011;31(9):1928–36.
247. Meyerle CB, Freund KB, Bhatnagar P, Shah V, Yannuzzi LA. Ketoconazole in the treatment of chronic idiopathic central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2007;27(7):943–6.
248. Tatham A, Macfarlane A. The use of propranolol to treat central serous chorioretinopathy: an evaluation by serial OCT. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2006 Apr;22(2):145–9.
249. Pikkell J, Beiran I, Ophir A, Miller B. Acetazolamide for central serous retinopathy. *Ophthalmology*. 2002;109(9):1723–5.
250. Caccavale A, Romanazzi F, Imparato M, Negri A, Morano A, Ferentini F. Low-dose aspirin as treatment for central serous chorioretinopathy. *Clin Ophthalmol*. 2010;4:899–903.
251. Forooghian F, Meleth AD, Cukras C, Chew EY, Wong WT, Meyerle CB. Finasteride for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2011;31(4):766–71.
252. Kapoor KG, Wagner AL. Mineralocorticoid Antagonists in the Treatment of Central Serous Chorioretinopathy: A Comparative Analysis. *Ophthalmic Res*. 2016;56(1):17–22.
253. Cakir B, Fischer F, Ehlken C, Bühler A, Stahl A, Schlunck G, et al. Clinical experience with eplerenone to treat chronic central serous chorioretinopathy. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016;254(11):2151–7.
254. Maruko I, Iida T, Sugano Y, Ojima A, Sekiryu T. Subfoveal choroidal thickness in fellow eyes of patients with central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2011;31(8):1603–8.
255. Tan CS, Ouyang Y, Ruiz H, Sadda SR. Diurnal variation of choroidal thickness in normal, healthy subjects measured by spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(1):261–6.
256. Usui S, Ikuno Y, Akiba M, Maruko I, Sekiryu T, Nishida K, et al. Circadian changes in subfoveal choroidal thickness and the relationship with circulatory factors in healthy subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(4):2300–7.
257. Chakraborty R, Read SA, Collins MJ. Diurnal variations in axial length, choroidal thickness, intraocular pressure, and ocular biometrics. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(8):5121–9.
258. Brown JS, Flitcroft DI, Ying GS, Francis EL, Schmid GF, Quinn GE, et al. In vivo human choroidal thickness measurements: evidence for diurnal fluctuations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(1):5–12.
259. Ricci F, Missiroli F, Regine F, Grossi M, Dorin G. Indocyanine green enhanced

- subthreshold diode-laser micropulse photocoagulation treatment of chronic central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247(5):597–607.
260. Ross AHA, Ross AHA, Mohamed Q. Review and update of central serous chorioretinopathy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2011;22(3):166–73.
 261. Kim SW, Oh J, Kwon SS, Yoo J, Huh K. Comparison of choroidal thickness among patients with healthy eyes, early age-related maculopathy, neovascular age-related macular degeneration, central serous chorioretinopathy, and polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*. 2011;31(9):1904–11.
 262. Klien BA. Retinal lesions associated with uveal disease. I. *Am J Ophthalmol*. 1956;42(6):831–47.
 263. Peyman GA, Bok D. Peroxidase diffusion in the normal and laser-coagulated primate retina. *Invest Ophthalmol*. 1972;11(1):35–45.
 264. Hussain D, Gass JD. Idiopathic central serous chorioretinopathy. *Indian J Ophthalmol*. 1998;46(3):131–7.
 265. Wong R, Chopdar A, Brown M. Five to 15 year follow-up of resolved idiopathic central serous chorioretinopathy. *Eye (Lond)*. 2004;18(3):262–8.
 266. Ibáñez J, Cristóbal JA, Faure E, Pérez-García D, Sainz A, Mateo AJ. Utilidad de las retinografías en el diagnóstico del edema macular diabético. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2013;88(7):250–4.
 267. Hellstedt T, Vesti E, Immonen I. Identification of individual microaneurysms: a comparison between fluorescein angiograms and red-free and colour photographs. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1996;234(Suppl 1):13–7.
 268. Teke MY, Elgin U, Nalcacioglu-Yuksekkaya P, Sen E, Ozdal P, Ozturk F. Comparison of autofluorescence and optical coherence tomography findings in acute and chronic central serous chorioretinopathy. *Int J Ophthalmol*. 2014;7(2):350–4.
 269. Chung YR, Kim JW, Kim SW, Lee K. Choroidal Thickness in Patients With Central Serous Chorioretinopathy. *Retina*. 2016;36(9):1652–7.
 270. Jirarattanasopa P, Ooto S, Tsujikawa A, Yamashiro K, Hangai M, Hirata M, et al. Assessment of macular choroidal thickness by optical coherence tomography and angiographic changes in central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology*. 2012;119(8):1666–78.
 271. Friberg TR, Campagna J. Central serous chorioretinopathy: an analysis of the clinical morphology using image-processing techniques. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1989;227(3):201–5.
 272. Hiramami Y, Tsujikawa A, Sasahara M, Gotoh N, Tamura H, Otani A, et al. Alterations of retinal pigment epithelium in central serous chorioretinopathy. *Clin Exp Ophthalmol*. 2007;35(3):225–30.
 273. Sato T, Kishi S, Watanabe G, Matsumoto H, Mukai R. Tomographic features of branching vascular networks in polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*. 2007;27(5):589–94.
 274. Kim HC, Cho WB, Chung H. Morphologic changes in acute central serous chorioretinopathy using spectral domain optical coherence tomography. *Korean J Ophthalmol*. 2012;26(5):347–54.
 275. Matsumoto H, Kishi S, Otani T, Sato T. Elongation of photoreceptor outer segment in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*.


- 2008;145(1):162–8.
276. Yalcinbayir O, Gelisken O, Akova-Budak B, Ozkaya G, Gorkem Cevik S, Yucel AA. Correlation of spectral domain optical coherence tomography findings and visual acuity in central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2014;34(4):705–12.
 277. Plateroti AM, Witmer MT, Kiss S, D'Amico DJ. Characteristics of intraretinal deposits in acute central serous chorioretinopathy. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:673–6.
 278. Lee H, Lee J, Chung H, Kim C. Baseline spectral domain optical coherence tomographic hyperreflective foci as a predictor of visual outcome and recurrence for central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2016;36(7):1372–80.
 279. Iida T, Yannuzzi L, Spaide R, Borodoker N, Carvalho C, Negrao S. Cystoid macular degeneration in chronic central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2003;23(1):1–7.
 280. Piccolino FC, De La Longrais RR, Manea M, Cicinelli S, Ravera G. Risk factors for posterior cystoid retinal degeneration in central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2008;28(8):1146–50.
 281. Kim YT, Kang SW, Bai KH. Choroidal thickness in both eyes of patients with unilaterally active central serous chorioretinopathy. *Eye (Lond)*. 2011;25(12):1635–40.
 282. Kuroda S, Ikuno Y, Yasuno Y, Nakai K, Usui S, Sawa M, et al. Choroidal thickness in central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2013;33(2):302–8.
 283. Yang L, Jonas JB, Wei W. Choroidal vessel diameter in central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2013;91(5):358–62.
 284. Fujiwara T, Imamura Y, Margolis R, Slakter JS, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(3):445–50.
 285. Pertl L, Haas A, Hausberger S, Pichler T, Rabensteiner DF, Seidel G, et al. Change of Choroidal Volume in Untreated Central Serous Chorioretinopathy. *Retina*. 2016;1:1.
 286. Kim DY, Joe SG, Yang SJ, Lee JY, Kim JG, Yoon YH. The association between choroidal thickness variations and response to intravitreal bevacizumab in central serous chorioretinopathy. *Korean J Ophthalmol*. 2015;29(3):160–7.
 287. Kim DY, Joe SG, Yang HS, Lee JY, Kim JG, Yoon YH. Subfoveal choroidal thickness changes in treated idiopathic central serous chorioretinopathy and their association With Recurrence. *Retina*. 2015;35(9):1867–74.
 288. Kang NH, Kim YT. Change in subfoveal choroidal thickness in central serous chorioretinopathy following spontaneous resolution and low-fluence photodynamic therapy. *Eye (Lond)*. 2013;27(3):387–91.
 289. Pitcher JD, Witkin AJ, DeCroos FC, Ho AC. A prospective pilot study of intravitreal aflibercept for the treatment of chronic central serous chorioretinopathy: the CONTAIN study. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(6):848–52.
 290. Hua R, Liu L, Li C, Chen L. Evaluation of the effects of photodynamic therapy on chronic central serous chorioretinopathy based on the mean choroidal thickness and the lumen area of abnormal choroidal vessels. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2014;11(4):519–25.
 291. Dang Y, Sun X, Xu Y, Mu Y, Zhao M, Zhao J, et al. Subfoveal choroidal thickness after photodynamic therapy in patients with acute idiopathic central serous

- chorioretinopathy. *Ther Clin Risk Manag*. 2014;10:37–43.
292. Alkin Z, Ozkaya A, Agca A, Yazici AT, Demirok A. Early visual and morphologic changes after half-fluence photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2014;30(4):359–65.
 293. Razavi S, Souied EH, Cavallero E, Weber M, Querques G. Assessment of choroidal topographic changes by swept source optical coherence tomography after photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(4):852–60.
 294. Brandl C, Helbig H, Gamulescu MA. Choroidal thickness measurements during central serous chorioretinopathy treatment. *Int Ophthalmol*. 2014;34(1):7–13.
 295. Maruko I, Iida T, Sugano Y, Furuta M, Sekiryu T. One-year choroidal thickness results after photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2011;31(9):1921–7.
 296. Maruko I, Iida T, Sugano Y, Ojima A, Ogasawara M, Spaide RF. Subfoveal choroidal thickness after treatment of central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology*. 2010;117(9):1792–9.
 297. Spaide RF, Koizumi H, Pozonni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(4):496–500.
 298. Copete S, Flores-Moreno I, Montero JA, Duker JS, Ruiz-Moreno JM. Direct comparison of spectral-domain and swept-source OCT in the measurement of choroidal thickness in normal eyes. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(3):334–8.
 299. Shao L, Xu L, Chen CX, Yang LH, Du KF, Wang S, et al. Reproducibility of subfoveal choroidal thickness measurements with enhanced depth imaging by spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(1):230–3.
 300. Cho AR, Choi YJ, Kim YT. Influence of choroidal thickness on subfoveal choroidal thickness measurement repeatability using enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Eye (Lond)*. 2014;28(10):1151–60.
 301. Koay C, Quo MJ, Subrayan V. Reproducibility of choroidal thickness measurements in subjects on 3 spectral domain optical coherence tomography machines. *Int Ophthalmol*. 2016. doi:10.1007/s10792-016-0306-4.
 302. Yamashita T, Yamashita T, Shirasawa M, Arimura N, Terasaki H, Sakamoto T. Repeatability and reproducibility of subfoveal choroidal thickness in normal eyes of Japanese using different SD-OCT devices. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(3):1102–7.
 303. Branchini L, Regatieri C, Flores-Moreno I, Baumann B, Fujimoto JG, Duker JS. Reproducibility of choroidal thickness measurements across three spectral domain optical coherence tomography systems. *Ophthalmology*. 2012;119(1):119–23.

ANEXOS

9 ANEXOS

9.1 Aprobación Comité Ético de Investigación Clínica HUFA



Hospital Universitario
Fundación Alcorcón
SaludMadrid

14/14



Comunidad de Madrid

**MODELO DE EVALUACIÓN ÉTICA. INFORME DEL COMITÉ
ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

Dña. Patricia Sanmartín Fenollera, Presidenta del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Fundación Alcorcón,

C E R T I F I C A

Que este Comité ha evaluado la propuesta para que se realice el Proyecto de Investigación titulado **"Utilidad de la tomografía de coherencia óptica de alta penetrancia en el diagnóstico de la coroidopatía central serosa."** y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

El Investigador se compromete a responder a los informes de seguimiento que desde el CEIC se les requiera

Y que este Comité acepta que dicho registro sea realizado en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón por **Dr. Pablo Gili Manzanaro, Dr. Javier Orduña Azcona y Dra. Sofía de Manuel Triantafi** como investigadores principales.

Lo que firmo en Alcorcón, a 3 de abril de 2014.



 Fdo.: Dra. Patricia Sanmartín Fenollera
 Presidenta del CEIC del HUFA

9.2 Publicaciones y presentaciones a congresos

- Comunicación oral: Sensibilidad y especificidad de la medida del grosor coroideo mediante EDI OCT en el diagnóstico de la coroidopatía central serosa. Pablo Gili Manzanaro, Javier Orduña Azcona, Naon Kim, Sofía de Manuel, Elia Pérez Fernández. XXI Congreso de la Sociedad Española de retina y Vítreo. Madrid 3-4 marzo de 2017.
- Comunicación en panel: One-year follow-up of choroidal thickness in acute central serous chorioretinopathy. J.Orduña, P.Gili, N.Kim, C.Del Prado, J.Ferreiro. 8th World Congress on Controversies in Ophthalmology (COPHy), Madrid. 30 marzo-1 abril de 2017.
- Publicación: Kim N, Escobar Martin E, Gili Manzanaro P. Posterior pole vortex veins in central serous chorioretinopathy. Arch Soc Esp Oftalmol. 2016 Oct 12. pii: S0365-6691(16)30155-1. doi: 10.1016/j.oftal.2016.08.002. [Epub ahead of print] English, Spanish. PubMed PMID: 27743618.

9.3 Figuras

Figura 1. Vasculopatía coroidea polipoidea.

Figura 2. Retinopatía hipertensiva con desprendimiento seroso.

Figura 3. Escleritis posterior con desprendimiento seroso.

Figura 4. Mácula en “domo”.

Figura 5. Foseta papilar con desprendimiento serosos macular.

Figura 6. Corioretinitis toxoplásmica con desprendimiento seroso macular.

Figura 7. Distrofia viteliforme del adulto.

Figura 8. Maculopatía en torpedo.

Figura 9. Melanoma corioideo con desprendimiento seroso.

Figura 10. Metástasis corioideas de un Ca pulmón.

Figura 11. Retinografía en color y filtro verde en CCS aguda.

Figura 12. Retinografía en color y filtro verde en CCS crónica.

Figura 13. OCT SD EDI (normal).

Figura 14. OCT SS (normal).

Figura 15. OCT en CCS aguda: Elongación de los fotorreceptores.

Figura 16. OCT en CCS aguda: DEP.

Figura 17. OCT en CCS aguda: alteraciones del EPR.

Figura 18. OCT-SD EDI en CCS aguda: aumento del grosor corioideo.

Figura 19. Autofluorescencia en CCS aguda.

Figura 20. Autofluorescencia en CCS crónica bilateral.

Figura 21. AFG en CCS: Patrón en humo de chimenea.

Figura 22. AFG en CCS: Patrón en mancha de tinta.

Figura 23. ICG en CCS.

Figura 24. CCS tratada con fotocoagulación láser.

Figura 25. Optotipo ETDRS (escala LogMar)

Figura 26. Cámara de fondo.

Figura 27. Sistema de archivo digital Visupac.

Figura 28. Filtros de autofluorescencia.

Figura 29. Localización de punto de fuga en AFG y medición de distancia a fóvea.

Figura 30. SD-OCT Cirrus, modelo 4000.

Figura 31. OCT en CCS. Protocolo “Macular cube 512X128”.

Figura 32. OCT en CCS. Protocolo “HD 5 lines Raster 6 mm EDI”.

Figura 33. OCT en CCS. Protocolo “En face”.

Figura 34. OCT-SD EDI 9 mm HD. Medición del grosor coroideo subfoveal.

9.4 Tablas

Tabla 1. Escala de concordancia diagnóstica.

Tabla 2. Sexo según grupo diagnóstico.

Tabla 3. Edad según grupo diagnóstico.

Tabla 4. Edad según sexo en el grupo CCS.

Tabla 5. Afectación uni vs bilateral según grupo diagnóstico.

Tabla 6. Afectación ojo derecho vs izquierdo según grupo diagnóstico.

Tabla 7. Motivo de consulta según grupo diagnóstico.

Tabla 8. Tiempo de evolución según grupo diagnóstico.

Tabla 9. Antecedentes personales sistémicos según grupo diagnóstico.

Tabla 10. Tratamientos previos según grupo diagnóstico.

Tabla 11. Consumo de tabaco y alcohol según grupo diagnóstico.

Tabla 12. Consumo de drogas según grupo diagnóstico.

Tabla 13. Estrés según grupo diagnóstico.

Tabla 14. Agudeza visual del ojo con afecto según grupo diagnóstico.

Tabla 15. Agudeza visual del ojo adelfo según grupo diagnóstico.

Tabla 16. Agudeza visual en la evolución (meses).

Tabla 17. Refracción en ojo afecto y sano según grupo diagnóstico.

Tabla 18. Grupos refractivos en ojo afecto y sano según grupo diagnóstico.

Tabla 19. Presión intraocular según grupo diagnóstico.

Tabla 20. Características con retinografía a color al inicio del estudio.

Tabla 21. Características con retinografía a color al final del estudio.

Tabla 22. Área de DNS en retinografía inicial y final.

Tabla 23. Cambios en los depósitos granulares entre la retinografía inicial y final.

Tabla 24. Cambios en la alteración monofocal del EPR en el ojo afecto entre la retinografía inicial y final.

Tabla 25. Cambios en la alteración multifocal del EPR en el ojo afecto entre la retinografía inicial y final.

Tabla 26. Cambios en la alteración monofocal del EPR en el ojo adelfo entre la retinografía inicial y final.

Tabla 27. Cambios en la alteración multifocal del EPR en el ojo adelfo entre la retinografía inicial y final.

Tabla 28. Características retinografía inicial con filtro verde.

Tabla 29. Cambios en la localización entre la retinografía inicial y final.

Tabla 30. Cambios en la localización entre la retinografía inicial y final.

Tabla 31. Cambios en la localización entre la retinografía inicial y final.

Tabla 32. Características de la autofluorescencia inicial.

Tabla 33. Características de la autofluorescencia final.

Tabla 34. Cambios en la autofluorescencia del desprendimiento neurosensorial entre la autofluorescencia inicial y final.

Tabla 35. Cambios en la autofluorescencia de los bordes DNS entre la autofluorescencia inicial y final.

Tabla 36. Cambios en la autofluorescencia de los depósitos granulares del DNS entre la autofluorescencia inicial y final.

Tabla 37. Cambios en el patrón de autofluorescencia de la alteración del EPR del ojo afecto entre la autofluorescencia inicial y final.

Tabla 38. Cambio en el número de grupos de alteración del EPR entre la autofluorescencia inicial y final.

Tabla 39. Cambios en la visualización de la alteración del EPR del ojo adelfo entre la autofluorescencia inicial y final.

Tabla 40. Características de la angiografía fluoresceínica inicial.

Tabla 41. Cambio en el patrón angiográfico entre la angiografía inicial y final.

Tabla 42. Características de la angiografía con verde de indocianina.

Tabla 43. Características de la tomografía de coherencia óptica inicial.

Tabla 44. Cambios en la visualización de los depósitos intraretinianos entre la tomografía de coherencia óptica inicial y final.

Tabla 45. Cambios en la visualización de los depósitos en la retina externa entre la tomografía de coherencia óptica inicial y final.

Tabla 46. Cambios en la visualización de los depósitos en el epitelio pigmentario de la retina entre la tomografía de coherencia óptica inicial y final.

Tabla 47. Cambios en la visualización de la elongación de los segmentos externos de los fotorreceptores de la retina entre la tomografía de coherencia óptica inicial y final.

Tabla 48. Cambios en la visualización de la irregularidad en el epitelio pigmentario de la retina entre la tomografía de coherencia óptica inicial y final.

Tabla 49. Cambios en la visualización de los desprendimientos del epitelio pigmentario de la retina entre la tomografía de coherencia óptica inicial y final.

Tabla 50. Cambios en la afectación subfoveolar del desprendimiento neurosensorial entre la tomografía de coherencia óptica inicial y final.

Tabla 51. Cambios en el punto de fuga entre la tomografía de coherencia óptica inicial y final.

Tabla 52. Grosor coroideo del ojo afecto según grupo diagnóstico.

Tabla 53. Grosor coroideo del ojo adelfo según grupo diagnóstico.

Tabla 54. Diferencias entre el grosor coroideo inicial del ojo afecto y el adelfo.

Tabla 55. Diferencias medias entre grosores coroides del grupo CCS y DD sin ajuste por edad.

Tabla 56. Correlación entre grosor coroideo y edad para todos los pacientes, menores de 50 años y mayores de 50 años.

Tabla 57. Efectos simples y de interacción entre edad y grosor coroideo.

Tabla 58. Diferencia estimada entre grosores coroides del grupo CCS y DD ajustando a edad media.

Tabla 59. Grosor coroideo medio estimado en el grupo CCS y DD por décadas.

Tabla 60. Efectos simples y de interacción entre edad y grosor coroideo con punto de corte en 50 años.

Tabla 61. Diferencias medias entre grosores coroides del grupo CCS y DD para menores y mayores de 50 años.

Tabla 62. Grosores coroides según sexo en grupo CCS y DD.

Tabla 63. Efectos simples y de interacción entre edad, sexo y grosor coroideo (variable dependiente).

Tabla 64. Grosores coroides según sexo en grupo control.

Tabla 65. Grosor coroideo del ojo afecto en la evolución.

Tabla 66. Grosor coroideo del ojo adelfo en la evolución.

Tabla 67. Grosores coroides en casos recurrentes y no recurrentes.

Tabla 68. Grosor macular inicial.

Tabla 69. Grosor macular en la evolución.

Tabla 70. Factores pronósticos.

Tabla 71. Depósitos granulares en retinografía a color vs filtro verde.

Tabla 72. Alteración del EPR en retinografía a color vs filtro verde.

Tabla 73. Depósitos granulares en autofluorescencia vs retinografía a color.

Tabla 74. Depósitos granulares en autofluorescencia vs retinografía con filtro verde.

Tabla 75. Depósitos granulares en autofluorescencia vs OCT.

Tabla 76. Depósitos granulares en retinografía a color vs OCT.

Tabla 77. Depósitos granulares en retinografía con filtro verde vs OCT.

Tabla 78. Alteración del EPR en autofluorescencia vs retinografía a color.

Tabla 79. Alteración del EPR en autofluorescencia vs retinografía con filtro verde.

Tabla 80. Índices de validez diagnóstica según grosor coroideo.

Tabla 81. Índices de validez diagnóstica según grosor coroideo en menores y mayores de 50 años tras ajustar por edad.

Tabla 82. Estudios publicados sobre grosor coroideo en ojos con CCS, adelfos y controles sanos.

9.5 Gráficos

Gráfico 1. Diagrama de flujo de pacientes.

Gráfico 2. Distribución por sexo en el grupo CCS.

Gráfico 3. Edad según grupo diagnóstico.

Gráfico 4. Sintomatología en pacientes con CCS.

Gráfico 5. Estrés según grupo diagnóstico.

Gráfico 6. “Agudeza visual según grupo diagnóstico.

Gráfico 7. Agudeza visual en el tiempo.

Gráfico 8. Distribución por error refractivo en ojos con CCS y sus adelfos.

Gráfico 9. Área de DNS en retinografía a color inicial y final.

Gráfico 10. Medición del área de DNS en la prueba inicial y final.

Gráfico 11. Área de DNS en retinografía filtro verde inicial y final.

Gráfico 12. Medición del área de DNS en la retinografía con filtro verde inicial y final.

Gráfico 13. Medición del área de DNS en la prueba inicial y final.

Gráfico 14. Grosor coroideo según grupo diagnóstico para ojos afecto vs adelfo.

Gráfico 15. Grosor coroideo según edad.

Gráfico 16. Grosos coroideos medios estimados y desviación estándar por décadas.

Gráfico 17. Grosor coroideo estimado ajustando por edad media en menores y mayores de 50 años.

Gráfico 18. Grosos coroideos en grupo CCS y DD por sexo.

Gráfico 19. Grosor coroideo en el grupo control por sexo.

Gráfico 20. Grosor coroideo en grupo control según edad.

Gráfico 21. Tendencia en el tiempo del grosor coroideo en el ojo afecto y en el adelfo.

Gráfico 22. Tendencia en el tiempo del grosor macular.

Gráfico 23. Desaparición del líquido subretiniano en la evolución.

Gráfico 24. Correlación a los 6 meses entre la agudeza visual y el grosor macular.

Gráfico 25. Correlación a los 6 meses entre la agudeza visual y el grosor coroideo.

Gráfico 26. Correlación a los 6 meses entre el grosor macular y el grosor coroideo.

Gráfico 27. Medición del área de DNS (mm^2) con retinografía con filtro a color y verde.

Gráfico 28. Validez de la medición del grosor coroideo para el diagnóstico de CCS de DD.

Gráfico 29. Validez de la medición del grosor coroideo para el diagnóstico de CCS de DD en menores de 50 años.

Gráfico 30. Validez de la medición del grosor coroideo para el diagnóstico de CCS de DD en mayores de 50 años.

Gráfico 31. Concordancia interobservador.

Gráfico 32. Medición del grosor coroideo por observador 1 y 2.